

**PH-Wert und Osmolarität gängiger Lokalanästhetika
und ihre Wirkung auf Gewebe und Blut
im Bereich des operativen Eingriffs**

Barbara Mayer

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgisch-klinischen Abteilung der Klinik für
Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität

München

Komm. Vorstand: Professor Dr. Dr. H. Grasser

PH - Wert und Osmolarität gängiger Lokalanästhetika und
ihre Wirkung auf Gewebe und Blut im Bereich des operativen
Eingriffs

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität

zu

München



vorgelegt von

Barbara Mayer geb. Schedel

aus

München

München 1975

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Hans-Heinrich Grasser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Manfred Kiese

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1976



1911

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	4
Geschichtlicher Rückblick	6
Zusammenstellung der untersuchten Lokalanästhetika	28
Zusammensetzung der untersuchten Lokalanästhetika (mit chem. Formel)	29
Bestimmung der pH-Werte der untersuchten Lokalanästhetika (mit Hilfe der Glaselektrode)	35
Auswirkung der Lokalanästhetika auf den regionalen Blut-pH nach Zahnextraktionen	48
Bestimmung der Osmolarität der angegebenen Lokalanästhetika (mit Hilfe des Beckmann'schen Osmolarimeters)	52
Auswirkung des Osmolaritätenunterschieds zwischen Blut und Lokalanästhetika auf die roten Blutkörperchen	60
Auswirkungen der Lokalanästhetika auf das allgemeine Blutbild	66
Zusammenfassung	67
Literaturverzeichnis	72

Einleitung

Für die Mehrzahl der Patienten wäre es heute wohl undenkbar, eine schmerzhaft, zahnärztliche Behandlung ohne die Vorteile einer örtlichen Betäubung durchführen zu lassen. Aber erst vor etwa 110 Jahren, als das Cocain erstmals synthetisch hergestellt werden konnte, war der Grundstein für die heute so weit entwickelte Lokalanästhesie gelegt worden. Aus vielen mühevollen Forschungen, die oft durch unzählige Rückschläge wieder am Ausgangspunkt begannen, ist eine Vielzahl von Präparaten hervorgegangen. Weder der Mediziner noch der Patient wollen heute auf diese wertvollen Hilfsmittel verzichten. Die lokale Anästhesie und ihre richtige Anwendung gehören heute ausnahmslos zur Grundausbildung all derer, die am menschlichen Körper Operationen vornehmen müssen, um diesen gesund und leistungsfähig zu halten. Um den Gefahren der Schmerzausschaltung weitaus zu begegnen, ist eine genaue Kenntnis der Injektionstechnik sowie ein gutes theoretisches Wissen über die Zusammensetzung und Wirksamkeit der lokalanästhetischen Lösungen dringend erforderlich. Die pharmakologische Wissenschaft und die pharmazeutische Industrie sind seit Jahrzehnten darum bemüht, Präparate auf den Markt zu bringen, die einerseits zu sehr guten und tiefen lokalen Betäubungen führen sollen - ohne von einer allzu großen Blutbereitschaft begleitet zu sein - und die andererseits aber Herz und Kreislauf des Patienten in größtem Maße schonen. Dem Zahnarzt stehen eine so große Anzahl an verschiedenen Präparaten zur Verfügung, daß es ihm bestimmt nicht schwer fallen wird, bei der Wahl des Mittels sowohl auf die spezifische Art der Anwendung einzugehen, als auch auf den gesundheitlichen Zustand

des einzelnen Patienten Rücksicht zu nehmen. Eine bestimmte Auswahl dieser Lokalanästhetika möchte ich in Bezug auf ihre pH-Werte, ihre Osmolarität und ihre Auswirkung auf die regionale Blutbeschaffenheit untersuchen und miteinander vergleichen.

Geschichtlicher Rückblick

Die Bestrebungen, den Schmerz zu bekämpfen, sind fast so alt wie die Menschheit selbst. Vor bereits 2000 bis 3000 Jahren kannten die Völker des Orients und des fernen Ostens die berauschende, schlafferzeugende und lähmende Wirkung der Alkaloide ¹⁾. Aus Pflanzen, Rinden und Wurzeln wurden Extrakte hergestellt, die laut Überlieferung Schmerzlinderung bzw. Bewußtlosigkeit erzeugen konnten. In der Volksmedizin sind uns bis heute viele dieser Wirkstoffe erhalten, die in unserer Zeit durch die Pharmakologie und die Toxikologie ihre wissenschaftliche Bestätigung erhielten. DIOSKORIDES erwähnt etwa 50 n. Chr. in seiner Arzneimittellehre Opium, Haschisch, Mandragora, Bilsenkraut und Wutschierling. Nach uraltem babylonischem Rezept empfahl er schon damals, zwei Drogen miteinander zu mischen, um die schädlichen Eigenschaften zu beseitigen und die Wirkung zu verstärken. Seine Verbindung von Opium und Mandragora ist dem von S c h n e i - d e r l e i n und K o r f f ¹⁾ (1900) dargestellten "Morphium-Skopolamin" gleichzustellen, das nun weiterentwickelt zum "Scophedal" in der Prämedikation bei chirurgischen Operationen wertvolle Hilfe leistet. Im Altertum war ebenfalls schon bekannt, daß man durch Abbinden der Gliedmaßen, die großen Gefäß- und Nervenstämme komprimieren konnte, und daß man somit eine gewisse Blutleere und darüber hinaus sogar noch so etwas wie Gefühllosigkeit erzeugen konnte.

Aber erst die Erfindung der Hohlnadel durch A l e x a n d e r W o o d im Jahre 1835, durch die es möglich wurde, Flüssigkeiten in den menschlichen Körper einzuspritzen, eröffnete der Medizin ein Gebiet, das der Chirurgie ein völlig neues Gepräge gab.

Die Cocablätter, deren schmerzlindernde Wirkung den süd-amerikanischen Völkern schon seit längerer Zeit bekannt war, stellen die Ursubstanz der Lokalanästhetika dar. Diese Blätter wurden erst in der Mitte des 19. Jahrhunderts von dem Weltumsegler Karl von Scherzen ²⁾ nach Deutschland gebracht. Auf der Suche nach dem betäubenden Wirkstoff dieser Cocablätter stießen Albert NIEMANN und Wilhelm LOSSEN auf das "COCAIN". Friedrich WÖHLER gelang 1859/60 zusammen mit NIEMANN in seinem Laboratorium in Göttingen die Isolierung des Hauptalkaloids. Als Niemann kurz darauf starb führte Lossen dessen Arbeit fort. Erst 1875 konnte Basil von ANREP die Pharmakologie des Cocain weitgehend klären. Der Deutsche Richard WILSTÄTTER brachte fast 35 Jahre später, erst nach mühevoller dreizehnjähriger Kleinarbeit, die Vollsynthese des Cocains zustande.

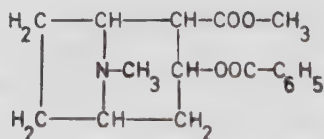


Abb. 1: Chemische Strukturformel des Cocains

Chemisch gesehen stellte dieses erste Lokalanästhetikum ein 1-Benzoylëgoninmethylester dar, das als Hydrochlorid Gebrauch fand ³⁾. Karl KOLLER'S Tierversuche im Jahre 1884, die auf alten Berichten über das Cocain von DEMARLES, von SCHERFF und dem Peruaner Moreno y MAIZ basierten, zeigten deutlich die regional anästhesierende Wirkung des Cocain.

Im selben Jahr noch lähmte er mit seiner Cocainlösung die Leitfunktion der Nerven am menschlichen Auge und wagte sogar schließlich die erste Staroperation hinter verschlossenen Türen. Dies war die Geburtsstunde der Lokalanästhesie und mit Hilfe der nun weiterentwickelten Hohlneedle konnten an allen Stellen des menschlichen Körpers Operationen unter örtlicher Betäubung vorgenommen werden.

Ein Jahr später schon führte Q U I N K E ⁴⁾ die erste Lumbalpunktion am Menschen durch, C O R N I N G punktierte den Subarachnoidalraum des Hundes und vier Jahre darauf legte B I E R die erste Spinalanästhesie am Menschen.

Die ersten Rückschläge traten auf, als sowohl Forscher wie Patienten zu Cocainisten wurden, darunter so berühmte wie H A L S T E D , H A L L und H A R T L E Y ²⁾. Hauptursache des Rückschlags war jedoch die hohe Toxizität des Cocains, die zu schweren Vergiftungen und oft sogar zum Tode führte. H A L L I S O N konnte damals 120 Vergiftungsfälle sammeln und R O U A N D E L kam allein in Paris 30 Todesfällen auf die Spur.

Durch drei Männer, Paul R E C L U S , Maximilian O B E R S T und Carl Ludwig S C H L E I C H wurde diese schwere Krise überwunden. R E C L U S führte die Gefährlichkeit des Cocains ganz richtig auf die viel zu hohe Konzentration von 10 - 20% zurück und senkte diese radikal sogar auf unter 1%, ohne daß die betäubende Wirkung aufgehoben wurde. Carl S C H L E I C H dagegen unterkühlte das Gewebe mit Chloräthylsprit und hielt so eine noch weniger konzentrierte Cocainlösung von nur 0,1 - 0,2% an ihrem Wirkungsort. Reclus und Schleich gelten in der Geschichte der Schmerzabseitung als die Urheber der Infiltrationsanästhesie.

Oberst gelang es, eine Fingeranästhesie durchzuführen, indem er eine schwache Cocainlösung einspritzte und danach den Finger an der Basis abschnürte, wodurch das Cocain ebenfalls längere Zeit daran gehindert wurde, sich zu delokalisieren. Durch das Abschnüren erreichte er damals denselben Zweck, den heute die Vasokonstringentien in den Anästhesielösungen übernommen haben. 1892, auf dem Chirurgenkongress in Berlin, wagte Schleich es, sich dem damaligen Präsidenten zu widersetzen, indem er seiner Forderung, der Lokalanästhesie den Vortritt vor der hochgefährlichen Chloroformnarkose zu lassen, Nachdruck verlieh. Dadurch erregte er allerdings bei seinen Kollegen großes Mißfallen und stieß auf unüberwindliche Hindernisse, wodurch die Entwicklung der örtlichen Betäubung wiederum um 10 Jahre zurückgeworfen wurde.

Im Jahre 1905 endlich erreichte EINHORN, gemeinsam mit GIESEL, KRAUSS und LIEBERMANN durch die Synthese des NOVOCAINS einen gewaltigen Fortschritt. Dieser wurde noch dadurch vergrößert, daß es Heinrich BRAUN gelang, eine 0,5 - 1,0%ige Novocainlösung durch das inzwischen von STOK und DAKIN⁵⁾ hergestellte ADRENALIN zu fixieren und damit eine Wirkungssteigerung des Novocains um das Vierfache zu erreichen. Somit hat Braun die Voraussetzung für die größtmögliche Reduzierung der Injektionsmenge geschaffen. Das Zusammenwirken all dieser Kräfte macht verständlich, warum die Bedeutung der Vollnarkose in der zahnärztlichen Praxis wieder weit zurückgegangen und heute nur noch auf schwierige Fälle beschränkt ist.

Von diesem Zeitpunkt an schritt die Entwicklung der Lokalanästhetika schneller fort. 1928 wird von EISEL das

Tetracain synthetisiert und im Jahre darauf folgen
M E I S C H E R und U H L M A N N mit der Herstellung
des Nupercains nach.

In der darauffolgenden Zeit bis etwa 1946 erfährt die Lokal-
anästhesie durch die damals sehr populäre und in großem
Fortschritt begriffene Vollnarkose noch einmal einen Rück-
schlag. Durch die rasche Entwicklung von Gas-, Aretin-
Rektal-, Intravenös- und Intubationsnarkosen stagnierte die
Entwicklung der örtlichen Betäubung zeitweise. Nur noch
wenige bedeutende Männer wie G O R D H in Stockholm
und M A C I N T O S H in Oxford widmeten der Lokal-
anästhesie noch ihre ganze Aufmerksamkeit.

1946 dann endlich stellten L O F G R E N und L U N D -
Q U I S T das LIDOCAIN (Xylocain) her und zwei Jahre da-
rauf wird es von G O R D H in die Klinik eingeführt.

Neun Jahre später, 1957, gelingt E K E N S T A M M und
E G N E R die Synthese des MEPIVACAINS (Scandicain).
Erste Berichte darüber stammen von D H U M E R, D A M,
U F E N D A H L und G R A Y.

In kurzen Zeitabständen folgen die anderen, neu synthetisierten
Lokalanästhetika nach. Verschiedene Firmen bemühen sich um
Neuentwicklungen und Verbesserungen auf diesem Gebiet, so
daß heute eine Vielzahl von verschiedenen Präparaten zur Aus-
wahl steht.

Die kleinen chirurgischen Eingriffe, die in der zahnärztlichen
Praxis täglich vorkommen, werden alle in Lokalanästhesie
durchgeführt und ebenso in der konservierenden und kiefer-
orthopädischen Behandlung leisten diese Mittel unschätzbare
Hilfe.

Es war noch nie so einfach wie heute, eine gute und - bei genauer Beachtung der Anwendungsvorschriften - gefahrlose örtliche Betäubung am Patienten vorzunehmen. Die fast immer erreichbare Schmerzfreiheit und die unkomplizierte und schnelle Anwendung haben dem Zahnarzt seine oft schwierige Arbeit in großem Maße erleichtert und ihm sehr dabei geholfen, das Vertrauen des Patienten zu gewinnen, der den Gang zum Zahnarzt oft nur wegen der mit der Behandlung verbundenen Schmerzen gescheut hat.

Lokalanästhetika

" Die Lokalanästhetika dienen zur reversiblen Schmerzausschaltung umschriebener Bezirke, ohne das Bewußtsein zu beeinflussen. Durch Infiltrationsanästhesie werden die sensiblen Nervenendigungen an der Körperoberfläche, durch Leitungsanästhesie der Nervenstamm selbst betäubt"; so beschreibt H. K I L L I A N ³⁾ die verschiedenen Arten der Lokalanästhesie.

Ein in der Praxis brauchbares Lokalanästhetikum sollte die schon von K O R K H A U S erläuterten Forderungen erfüllen:

- 1) eine geringere Giftigkeit als Kokain
- 2) keine Gewebereizung oder -schädlichkeit
- 3) sichere Sterilisierbarkeit
- 4) gute Wasserlöslichkeit
- 5) gute Blutleere des Operationsgebietes
- 6) Isotonie
- 7) Isoionie
- 8) hohe anästhetische Kraft
- 9) mögliche Paarung mit Vasokonstringens
- 10) keine Verzögerung der Wundheilung

Alle heute gebräuchlichen Lokalanästhetika haben folgende Eigenschaften:

- 1) Sie sind Zellgifte mit einer besonderen Affinität zu Nervengewebe.
- 2) Sie lähmen die Leitfunktion des Nerven bereits in einer Verdünnung, die das Protoplasma anderer Zellen noch nicht beeinflussen.
- 3) Die von ihnen verursachten Wirkungen sind reversibel.

Die meisten örtlichen Betäubungsmittel gehören chemisch gesehen zur Gruppe der p-Aminobenzoessäureester und zur Gruppe der Anilinderivate.

<u>Aromatischer Rest</u>	<u>Aminogruppe</u>
(Lipophiler Anteil)	(Hydrophiler Anteil)
Zwischenkette	

Dieses Schema nach A U B E R G E R ⁶⁾ stellt das Grundgerüst der gebräuchlichen Lokalanästhetika dar. Der "aromatische Rest" ist für die Resorption im Nervengewebe zuständig. Die "Zwischenkette" besteht aus geraden oder verzweigten verschiedenartigen Ketten und verkörpert das analgetisch ^{x)} wirk-same Strukturelement.

Diese "Ketten" können Äther-Sauerstoff, Alkohol-, Säureamid-, Acetamido oder Ketogruppen sein, die hinsichtlich ihrer analgetischen Wirksamkeit untereinander ausgetauscht werden können. Die Länge der Zwischenkette beträgt am besten 2 - 3 C-Atome. Die "Aminogruppe" - aliphatischer oder aromatischer Struktur -, die in Form von sekundären oder tertiären Aminen vorliegt, ist gemeinsam mit dem pH-Wert der Lösung für die Verteilung im extrazellulären Raum zuständig. All diese Verbindungen gehen von dem Alkaloid der Blätter des Cocaubaumes aus, das ein 1-Benzoyl-ecgoninmethylester ist. Die Untersuchung der Gruppe der Ester aromatischer Säuren führte zum Novocain ⁶⁾. Die modernen sogenannten esterasespaltenden Lokalanästhetika gehören der Gruppe der Anilinderivate an ⁷⁾. Die Kombination einer Amid- und Esterbindung im Molekül findet sich im Tolycaïn B. P. (Baycain) ⁶⁾. Der Wirkungsgrad der Betäubung hängt von der Konzentration des Mittels im Nerven ab, das heißt also auch, daß das Lokalanästhetikum lipoidlöslich sein muß, um die Nervmembran durchdringen zu können.

x) Analgesie, Analgie: Aufhebung der Schmerzempfindung ⁵⁾

Nach richtig platzierten Injektionen stellt sich ein Konzentrationsgefälle von der Umgebung zum Nerven hin ein ⁸⁾.

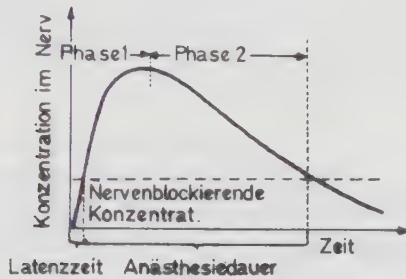


Abb. 2 : Wirkungsphasen einer Lokalanästhesie
(nach E. Eriksson)

Kurz nach dem Einspritzen ist dieses Gefälle am größten (Abb. 2, Phase 1). Phase 1 wird somit von der Latenzzeit (Zeit bis zum Wirkungseintritt) und der maximalen Konzentration im Nerven bestimmt. Die 2. Phase, die größtenteils die "Anästhesiedauer" darstellt, wird durch das Absinken des für die Blockierung notwendigen Konzentrationsniveaus, durch die Affinität des Präparates zu den lipophilen Strukturen und schließlich durch das Konzentrationsgefälle über der Nervenmembran geprägt. Durch sog. "Sperrkörper" (z. B. Adrenalin) kann der Penetrationsvorgang beschleunigt und die Anästhesietiefe verstärkt werden, da durch sie die hohen Konzentrationen über einen längeren Zeitraum in unmittelbarer Nähe des Nerven gehalten werden. Im Gegensatz zum Novocain, dessen Latenzzeit etwa 5 - 6 Minuten beträgt, liegt die der neueren Mittel maximal bei 3 Minuten. Joachim G A P K A ⁷⁾ gelang es mit ACTIHAEMYL, einem eiweißfreien Extrakt aus hämolysiertem Kälberblut mit hoher RES-

Aktivität, die Latenzzeit und die Dauer der Anästhesie herabzusetzen. Nach Injektionen von 5 ml (1 ml Actihaemyl und 4 ml Xylocain 2% mit 1 : 80000 Adrenalinzusatz) waren die folgenden Werte zu ermitteln:

	Latenzzeit	Dauer der Anästhesie
linke Kieferhälfte mit A.	42,04 sec.	55 Min.
rechte " ohne A.	163,22 sec.	134 Min.

Abb. 3: Wirkung von Actihaemyl auf die Latenzzeit und Anästhesiedauer

Je nach Art und Dauer des Eingriffs ist es also möglich, aus der Vielzahl der verschieden wirkenden Präparate ein geeignetes herauszufinden.

Die Wirkung der Lokalanästhetika beruht auf einer Unterdrückung der Vorgänge der Erregung und der Erregungsleitung in den sensiblen afferenten Nervenstrukturen ³⁾. Was sich dabei im einzelnen in der Zelle abspielt ist noch nicht eindeutig geklärt. Nach neueren Ansichten soll es sich dabei um reversible, organische Veränderungen der Achsenzylinder und Markscheiden handeln ¹⁰⁾.

Nach FLECKENSTEIN und Mitarbeitern³⁾ soll es zwei Möglichkeiten der Wirkungsweisen geben:

1) den Kathoden- oder Schmerzstoffblock.

Dabei handelt es sich um einen Block durch völligen Verlust des Membranpotentials, durch fixierte Depolarisation.

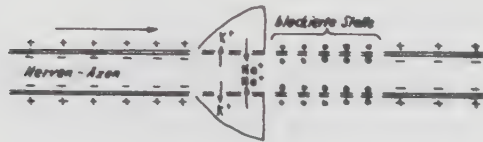


Abb. 4: Erreichung der Analgesie durch völligen Verlust des Membranpotentials am Nerven

Die Erregungswelle läuft in einen schon maximal depolarisierten und nicht mehr weiter erregbaren Zustand hinein und muß hier zum Erliegen kommen. Viele dieser "Anaesthetika dolorosa", zu denen auch destilliertes Wasser und hypotone Lösungen gehören, führen zu irreversiblen Eiweiß- und Zellschädigungen, so daß über ein Stadium chemischer Entzündung schließlich Nekrose eintritt.

2) den Anoden- bzw. Anästhetikumblock

Hier wird der elektrisch aufgeladene Ruhezustand der Membran fixiert. So wirkende Lokalanästhetika nennt Fleckenstein "depolarisationshemmende Anelektrotonika" (dazu gehören procainartige Wirkstoffe).

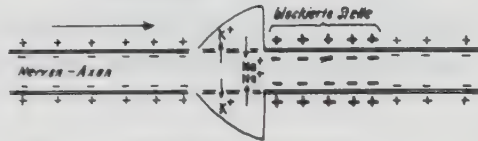


Abb. 5: Erreichen der Analgesie durch Fixierung des elektrisch aufgeladenen Ruhezustands der Nervmembran

Die Erregungswelle trifft auf einen stabilisierten Membranbezirk, an dem kein Na^{++} -Einstrom und kein K^+ -Ausstrom, also auch keine Depolarisation mehr möglich ist. Die Erregungswelle erlischt damit. Solche "membrandichtenden" Lokalanästhetika wirken allen depolarisierenden und schmerzerregenden Einflüssen entgegen.

Die leitenden Elemente im Nerven sind die Neurofibrillen, und diese können durch Anelektrotonus, den zum Beispiel auch eine Vergiftung mit Ammoniak hervorruft, blockiert werden. Nach demselben Prinzip wirken die von Fleckenstein als "depolarisierende Anelektrotonika" bezeichneten Lokalanästhetika.

Für die genauere Vorstellung über das Angreifen der Lokalanästhetika an der Nervmembran kann die Hypothese von WEIDMANN³⁾ (1955) und STÄMPFLI³⁾ (1956) gelten. Danach scheinen die Lokalanästhetika das Na^{++} - Überträgersystem in erster Linie zu "inaktivieren". Wahrscheinlich verbindet sich das Betäubungsmittel mit der aktiven Form des Überträgersystems zu einer inaktiven Form, die nicht mehr zur Ruheform zurückkehren kann. Die Verlagerung geht also in Richtung der inaktiven Form und der K^{+} -Ausstrom wird dadurch sekundär beeinträchtigt.

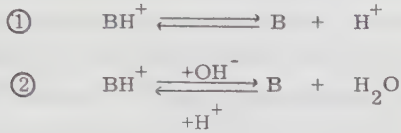
Nach W. FELIX¹¹⁾ sieht die Wirkungsweise der Lokalanästhetika folgendermaßen aus: nach Resorption im Kreislauf wirken Lokalanästhetika überall dort, wo Membranpotentiale gegeben sind. An den motorischen Nervendigungen verhindern sie die Freisetzung von ACETYLCHOLIN, an der postsynaptischen Membran verhindern sie die Depolarisation (Curare-artiges Wirken). Ebenso greifen sie auch an den parasymphatischen Ganglien an. Der allgemeine Kreislauf wird weniger betroffen. Am Herz wird die physiologische Überleitungszeit und die Muskelkraft gebremst, was aber nur bei versehentlichen Injektionen in das Gefäßsystem den Herzstillstand hervorrufen kann. In der Peripherie sistieren die Widerstandsgefäße und der Blutdruck sinkt. Da Lokalanästhetika mit anderen Medikamenten einen additiven Effekt erzeugen können, muß der Patient immer nach anderweitiger, medikamentöser Behandlung befragt werden.

Für die Reihenfolge der Ausschaltung der sensorischen Qualitäten eines Nerven durch örtliche Betäubungsmittel gilt (wobei die sensible Leitung vor der motorischen blockiert wird): Schmerz-, Wärme-, Berührung-, Druckempfindung. Bei der Einwirkung von Druck auf einen gemischten Nerven gilt genau das Gegenteil.

Die Wirkungsform eines Lokalanästhetikums vom Alkaloid-typ ist immer die kationische Form, die sich im Kontakt mit dem Gewebe bildet ³⁾. Das Mittel muß also, um zur Wirksamkeit zu gelangen, zunächst als freie Base in direkten Kontakt mit dem Gewebe kommen. Die Dissoziationskonstante eines Lokalanästhetikums spielt also eine große Rolle und dies führt zu einer pH-Abhängigkeit. Der pH-Wert des Blutplasmas und der Extrazellulärflüssigkeit beträgt zwischen 7,3 - 7,5. die pH-Konstanz ist ein wichtiges Kennzeichen biologischer Systeme und wird trotz Entstehung saurer bzw. basischer Valenzen im Stoffwechsel aufrechterhalten. Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit der freien Basen werden Lokalanästhetika in Form wasserlöslicher Salze angewandt. Die schwache Base wird durch Alkali leicht aus ihrem Salz verdrängt. Dies ist die Voraussetzung für die Wirksamkeit der Präparate im Gewebe. Durch starke Ansäuerung wird zwar die lokal-anästhetische Lösung stabilisiert, jedoch verzögert dies die Bildung der freien Base im Gewebe. Dasselbe geschieht, wenn das Gewebe durch entzündliche Prozesse angesäuert ist, denn dann sinkt der pH-Wert des Gewebes auf 5 - 6 ab.

G R O S ³⁾ stellte als erster fest, daß Procainsalze schwächerer Säuren stärker wirken als Procainhydrochlorid. Etwas später berichtete S O L L M A N N ³⁾ über den Zusammenhang zwischen Wirkungsstärke und hydrolytischer Spaltung bei Procainhydrochloridlösungen. 1924 hat R E G N I E R ³⁾ dann bewiesen, daß eine 1%-ige Cocainhydrochloridlösung von pH 3,2 auf pH 8,4 eine Wirkungssteigerung von 1 : 7,8 erfährt. Er testete dies an der Cornea des Kaninchenauges. E H R E N B E R G ³⁾ hat 1948 an Xylocain-Hämologen bei höheren pH-Werten ebenfalls stärkere Wirkungen nachgewiesen.

Diese Wirkungsverstärkungen lassen sich durch das Dissoziieren der Lokalanästhetika in wässrigen Lösungen erklären.



Nach ② nimmt die Konzentration der nichtdissoziierten Base B mit steigendem pH-Wert (also + OH⁻) zu und umgekehrt (nach S K O U, 1954)³⁾. Durch Heraufsetzen des pH-Werts kann also eine Steigerung der Wirkung erzielt werden, was vor allem bei Injektionen in entzündetes (also saures) Gewebe wünschenswert erscheint, da hier das Freisetzen der wirksamen Base schon durch die örtlichen Gegebenheiten erschwert ist. Die Haltbarkeit der Lokalanästhesielösungen wird dadurch aber stark beeinträchtigt.

Dieses "Freiwerden" der undissoziierten Base kann man sofort nach Zahnextraktionen im Blut messen.

Die meisten Lokalanästhetika - außer dem Cocain, das eine gefäßverengende Wirkung zeigt - sind potente Vasodilatoren⁴⁾. Durch Zusätze von Vasokonstringentien lassen sich eine gute Blutleere und ein langes Verbleiben der Lokalanästhetika an ihrem Applikationsort erzielen. Wir kennen vier Gruppen gefäßverengender Mittel:

1) Katecholamine

wie L-Adrenalin, L-Epinephrin
L-Noradrenalin, L-Norepinephrin

2) Benzolderivate

wie L-Dihydroxynorephedrin (Isadrenalin, Corbasil, Nordefrin)

3) Phenolderivate

wie Neosynephrin (Adrianol, Meta-, Sympathol)

4) HHL-Hormone

wie Vasopressin, Octapressin

Die Fertigpräparate der Zahnheilkunde haben gefäßkontrahierende Zusätze bis zu einer Konzentration von 1 : 80000, da hier besonders gute Übersicht am Operationsfeld notwendig ist. Zu hohe Konzentration an Vasokonstringentien führt gelegentlich zu starken Nachblutungen. Bei unbeabsichtigten, intravenösen Injektionen oder bei Überschreiten des Maximaldosen der Lokalanästhetika kann es zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen, die über Unruhe, Blässe, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Tachykardie sogar bis zum plötzlichen Herzstillstand führen.

Das Noradrenalin hat gegenüber dem Adrenalin, das erhebliche zentrale Nebenwirkungen aufweist, den Vorteil, daß es fast nur peripher wirkt¹²⁾. Noradrenalin beeinflusst nur geringfügig den Grundumsatz und daraus resultiert, daß das Noradrenalin wegen seiner besseren Verträglichkeit vorzuziehen ist. Corbasil kommt wegen seiner ungenügenden Anämisierung nur noch bei stark vasolabilen Patienten zur Anwendung. Die Suche nach vasokonstriktorischen Zusätzen mit geringeren Allgemeinerscheinungen wie Adrenalin oder das synthetische Suprarenin führten u. a. zum L-Norepinephrin. Es wurde um die Jahrhundertwende von S T O L Z¹³⁾ synthetisiert. Allerdings fand Stolz damals nur das halb so wirksame Razemat. H O L T Z¹³⁾ und V. E U L E R¹³⁾ verdanken wir die Trennung und die Erkennung der wirksamen Komponente im linksdrehenden Anteil. Im Gegensatz zum L-Epinephrin, das neben dem vasokonstriktorischen Effekt auch eine sympatiktone Wirkung auf Herz, Kreislauf und Stoffwechsel hat, beruht die Blutdrucksteigerung bei L-Norepinephrin auf einer Erhöhung des gesamten peripheren Widerstandes auf dem Boden einer generellen Vasokonstringtion.

In physiologischen Dosen beträgt die hyperglykämische Wirkung des L-Norepinephrins nach S C H Ü R M A N N ¹³⁾ etwa ein Zwanzigstel des L-Epinephrins, das läßt den Schluß zu, daß in der täglichen Praxis L-Norepinephrin wegen der geringeren Nebenerscheinungen das Mittel der Wahl sein sollte ¹⁰⁾. Ob allerdings im speziellen Fall ein Lokalanästhetikum mit oder ohne Vasokonstringens verwendet wird, bleibt dem Behandler überlassen, soweit nicht andere hindernde Angaben von Seiten des Patienten gemacht sind oder sonstige Erwägungen Adrenalin oder ein verwandtes Mittel kontraindiziert erscheinen lassen ⁶⁾. Dadurch, daß die vasokonstriktorisches Zusätze nur in gut saurem Milieu längere Zeit haltbar sind, werden die Lokalanästhetika mehr oder weniger stark angesäuert, was der Forderung von Korkhaus nach Isionie im Wege steht.

Der Zusatz der HYALURONIDASE fördert durch hydrolytische Spaltung auf viscöse Polysaccharide der interstitiellen Geweberäume die Verteilung einer injizierten lokalanästhetischen Lösung. Hyaluronidase beschleunigt den Wirkungseintritt beträchtlich und verkürzt so die Resorptionsgeschwindigkeit, wodurch aber wieder eine relative Erhöhung der Toxizität erreicht wird ⁶⁾.

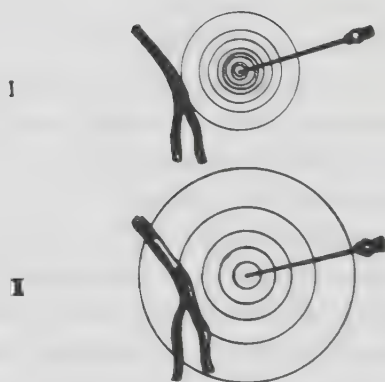


Abb. 6 : Wirkungsausdehnung der Lokal-
anästhetika durch Hyaluronidase

K O R K H A U S ¹²⁾ weist darauf hin, daß die Anwendung der Hyaluronidase, die gewissermaßen als Gleitschiene für das Anästhetikum dient, bei solchen Bedingungen wertvoll erscheint, wo durch anatomische, traumatische und pathologische Veränderungen im Verlauf der Nervenäste erschwerte Bedingungen herrschen.

Von entscheidender Bedeutung für den Zahnarzt ist es, über die Toxizität und die zulässigen Maximaldosen der gebräuchlichen Lokalanästhetika Bescheid zu wissen ⁷⁾. Die zulässige Grenzdosis, die nach den Angaben der deutschen Arzneimittelkommission niemals überschritten werden darf, kann der folgenden Tabelle (nach A U B E R G E R ⁷⁾) entnommen werden.

T A B E L L E 1

Vergleichende Übersicht über die gebräuchlichen Lokalanästhetika
(nach Auberger)

INN	Toxizität (Procain=1)	analgetische Potenz (Procain=1)	zulässige Grenzdosis in mg	
			ohne Adr.	mit Adr.
Procain (Novocain)	1	1	500	1000
Tetracain (Pantocain)	10	10	20	20
Lidocain (Xylocain)	2	4	200	500
Prilocain (Xylonest)	1,5	4	400	600
Mepicacain (Scandicain)	2	4	300	500
Bupivacain (Hostacain)	2	4	300	200
Tolycain B. P. (Baycain)	1	2-3	250	600

Die Toxizität eines Lokalanästhetikums steigt mit seiner Konzentration ⁴⁾; nach M A C I N T O S H nimmt die Toxizität jedoch erst mit dem Quadrat der Konzentration zu ¹⁰⁾.

Der Abbau der Lokalanästhetika ist der letzte wichtige Punkt. Procain, Tetracain und teilweise auch Baycain unterliegen einer relativ raschen hydrolytischen Spaltung im Gewebe und dies bedeutet einen schnellen Abbau des Gesamtmoleküls (Entgiftung). Andererseits führt das Abbauprodukt Paraaminobenzoesäure (PAB) gelegentlich zu Sensibilisierung mit der Folge allergischer Nebenreaktionen. Außerdem ist die PAB ein Bakterienwuchsstoff und wirkt so den Sulfonamiden entgegen ¹⁰⁾. Das spaltende Gewebeferment scheint identisch zu sein mit der für den Abbau von Succinylcholin verantwortlichen Serumcholinesterase, die aber auch bei Anwendung noch anderer Arzneimittel eine entscheidende Rolle spielen kann und somit kommt es dann zu einer Verzögerung der Abbaugeschwindigkeit, also zu einer Erhöhung der Toxizität. Prilocain, Lidocain, Hostacain und Mepicacain werden gar nicht oder nur kaum hydrolytisch gespalten, sondern teilweise als Gesamtmolekül ausgeschieden oder in der Leber entgiftet, indem sie in meist noch nicht eingehend erforschte Metaboliten zerlegt werden. H A R N I S C H ¹²⁾ von der Mainzer Klinik bestätigt die Esterasespaltung durch das Blut, die in der Leber stattfindende Entgiftung und die Ausscheidung über die Niere. Nach T E R P ⁸⁾, der 1951/53 im Menschenblut vergleichsweise zum Tierblut am meisten Esteraseeinheiten nachwies, gilt ebenfalls die Leber als große Bildungsstätte des damals "Procainesterase" benannten Ferments. Durch H A Z A R D ³⁾ wird diese Tatsache ebenfalls bestätigt.

Er stellte fest, daß durch menschliches Serum schon innerhalb von 30 Minuten das zugegebene Novocain gespalten wurde, während bei an Leberzirrhose erkrankten Patienten eine Verlangsamung der Spaltungsgeschwindigkeit und somit eine Verminderung der Esterasespaltung vorlag.

Dies waren kurz zusammengefaßt die Wirkungsmechanismen der Lokalanästhetika und ihre Auswirkung auf den menschlichen Organismus.

Der nächste Teil gilt den praktischen Untersuchungen, denen ich die auf der nächsten Seite aufgeführten Lokalanästhetika unterzogen habe, um so einige Vergleichsmöglichkeiten über eine Anzahl von modernen lokalanästhetischen Mitteln, die vor allem für die Zahnheilkunde hergestellt wurden, zu haben.

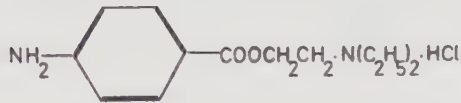
T A B E L L E 2

Zusammenstellung der untersuchten Lokalanästhetika
nach Dental-Präparate Dental-Union Offenbach 1971

INN	Warenzeichen	Hersteller
<u>Procain</u> p-Aminobenzoyl- diaethylamino- aethanol. HCL	Novocain-Corbasil E 2% Novocain-Corbasil M4%	Farbwerke Hoechst Frankfurt
<u>Lidocain</u> Diaethylamino- 2,6-dimethyl- acetanilid	Xylocain m. Epineph. 2% Xylocain Norepineph. 2% Xylocain schwer 5% Xylocain Oberflächenspray	Pharma-Stern Wedel
	Xylestesin Xylestesin spezial Xylestesin forte Xylestesin Spray	Espe Seefeld/Obb.
	Anaesthol Noranaesthol	Merz & Co Frankfurt
<u>Mepivacain</u> N-Methylhexa- hydropicolinyl- 2,6-dimethyl- anilid. HCL	Scandicain Scandicain A Scandicain N Scandicain N 3%	Woelm Eschwege
<u>Prilocain</u> 2-Propylamino- o-propiono- toluidid. HCL	Xylonest 0,5% Xylonest 1% Xylonest 2% Xylonest m.Adr. 0,5% Xylonest m.Adr. 1% Xylonest m.Adr. 2%	Pharma-Stern Wedel
<u>Bupivacain</u> 2-Chlor- 6-methyl-N- butylamino- acetanilid- phosphat	Hostacain 3% o. V. Hostacain forte Hostacain forte S Hostacain N-Arterenol Hostacain H-Spezial	Farbwerke Hoechst Frankfurt
<u>Tolycain B. P.</u> 3-Methyl-2- diaethylamino- acetyl-amino- benzoesäure- methylester. HCL	Baycain gelb Baycain blau Baycain grün	Bayer Leverkusen

Zusammensetzung der untersuchten Lokalanästhetika
mit chemischen Formeln

Novocain
Procaïn



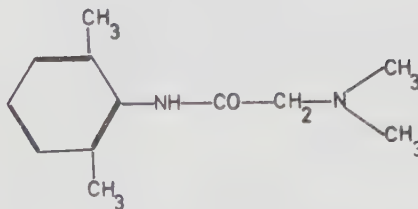
Novocain-Corbasil E 2%

1 ml enthält:
20,0 mg Novocain
0,12 mg Corbasil

Novocain-Corbasil M 4%

1 ml enthält:
40,0 mg Novocain
0,12 mg Corbasil

Xylocain
Lidocain



Xylocain Epinephrin 2%

1 ml enthält:
20,0 mg 2-Diäthylamino-
2,6-acetoxylidid. HCl
0,032 mg Epinephrin

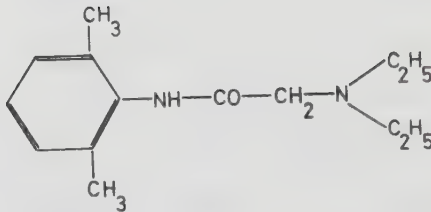
Xylocain Norepinephrin 2%

1 ml enthält:
20,0 mg 2-Diäthylamino-
2,6-acetoxylidid. HCl
0,02 mg Norepinephrin

Xylocain-Spray:

Grundstoff wie oben mit Cetylpyrimidiniumchlorid

Xylestesin
Lidocain



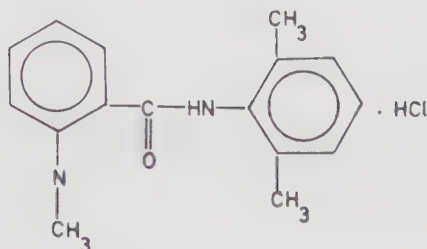
Xylestesin	1 ml enthält:
	20,00 mg Diaethylaminoacetyl-2,6-xylidin. HCl
	0,04 mg L-Nor-Epinephrin
	4,00 mg Natriumchlorid
	1,00 mg Natriumsulfit
Xylestesin S	1 ml enthält:
	20,00 mg Diaethylaminoacetyl-2,6-xylidin. HCl
	0,02 mg L-Nor-Epinephrin
	0,02 mg L-Epinephrin
	4,00 mg Natriumchlorid
	1,00 mg Natriumsulfit
Xylestesin F	1 ml enthält:
	30,00 mg Diaethylaminoacetyl-2,6-xylidin. HCl
	0,04 mg L-Nor-Epinephrin
	1,80 mg Natriumchlorid
	1,00 mg Natriumsulfit
Xylestesin-Spray:	5 g Lidocain
	Polyaethylenoxyd ad 100 g

Anaesthol und Noranaesthol
Lidocain

Formel entspricht genau der Formel des Xylestesin

Anaesthol	1 ml enthält:
	20,000 mg Diaethylaminoacetyl-2,6-xylidin. HCl
	0,020 mg Adrenalin
	0,024 mg Nor-Adrenalin-HCl (entspricht als Base 0,02 mg)
Noranaesthol	1 ml enthält:
	20,000 mg Diaethylaminoacetyl-2,6-xylidin. HCl
	0,048 mg Nor-Adrenalin-HCl (entspricht als Base 0,04 mg)

Scandicain
Mepivacain



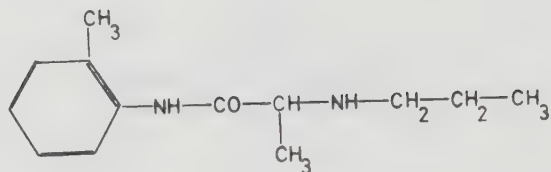
Scandicain	<u>1 ml enthält:</u>
	30,00 mg Scandicain

Scandicain A	<u>1 ml enthält:</u>
	20,000 mg Scandicain
	0,027 mg Adrenalinhydrogentartrat (=0,015 mg Adr.)

Scandicain N	<u>1 ml enthält:</u>
	20,00 mg Scandicain
	0,08 mg Noradrenalinhydrogentartrat
	(= 0,04 mg Noradr.)

Scandicain N 3%	<u>1 ml enthält:</u>
	30,00 mg Scandicain
	0,08 mg Noradrenalinhydrogentartrat
	(= 0,04 mg Noradr.)

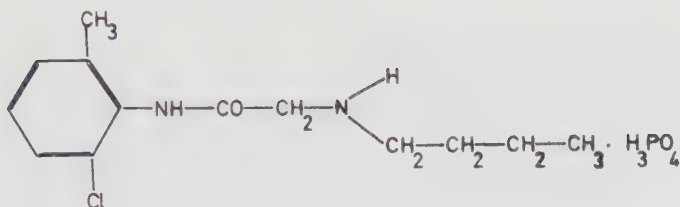
Xylonest
Prilocain



1 ml enthält:

Xylonest 0,5 %	5,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl
Xylonest 1 %	10,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl
Xylonest 2 %	20,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl
Xylonest m. Epinephrin 0,5%	5,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl 0,004 mg Epinephrin
Xylonest m. Epinephrin 1%	10,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl 0,005 mg Epinephrin
Xylonest m. Epinephrin 2%	20,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl 0,005 mg Epinephrin
Xylonest-Octapressin 3%	30,000 mg 2-Propylamino-o-propionotoluidid. HCl 0,03 IE Octapressin

Hostacain
Bupivacain



Hostacain 3% o. V.

1 ml enthält:
30,000 mg Hostacain-phosphat

Hostacain forte

1 ml enthält:
30,000 mg Hostacain-phosphat
0,048 mg Arterenol-hydrochlorid
(= 0,04 mg Arterenol)

Hostacain forte S

1 ml enthält:
30,000 mg Hostacain-phosphat
0,020 mg Suprarenin

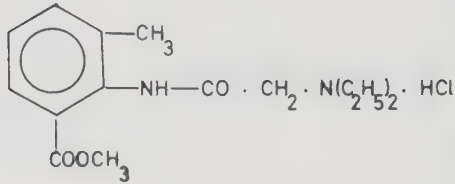
Hostacain N-Arterenol

1 ml enthält:
20,000 mg Hostacain-phosphat
10,000 mg Procain-(Novocain)-phosphat
0,048 mg Arterenol-hydrochlorid
(= 0,04 mg Arterenol)

Hostacain H-Spezial

1 ml enthält:
20,000 mg Hostacain-phosphat
10,000 mg Procain-(Novocain)-phosphat
0,020 mg Suprarenin

Baycain
Tolycain B. P.



Baycain gelb

1 ml enthält:
30,00 mg Baycain
0,04 mg Epinephrin

Baycain blau

1 ml enthält:
30,00 mg Baycain
0,02 mg Epinephrin
0,02 mg Nor-Epinephrin

Baycain grün

1 ml enthält:
30,00 mg Baycain
0,05 mg Nor-Epinephrin

- 1) Bestimmung der pH-Werte der untersuchten Lokal-anästhetika (mit Hilfe der Glaselektrode)
-

Im biologischen Milieu wird die Wasserstoffionenkonzentration durch die Menge und das Verhältnis der vorhandenen Säure-Anionen und Basen-Kationen bestimmt. Infolge der ausgeglichenen Anionen/Kationen-Bilanz wird die Wasserstoffionenkonzentration in Serum, intrazellulärem Raum und Zellen durch die Dissoziation des Wassers bestimmt ¹⁴⁾. Das Verhältnis von dissoziiertem zu nicht dissoziiertem Teil ist bei gleicher Temperatur konstant, so daß die Formel

$$\frac{[H^+] \cdot [OH^-]}{[H_2O]} = k$$

gilt ¹⁵⁾.

Von der Dissoziationskonstanten des Wassers läßt sich der pH-Wert des Blutplasmas und der Extrazellulärflüssigkeit mit Hilfe der Gleichung von Henderson und Hasselbach berechnen:

$$\frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = k$$

wobei bei dieser Gleichung der Carbonatpuffer des Blutes, bestehend aus H_2CO_3 und $NaHCO_3$, die Konstanterhaltung bewirkt. Der pH-Wert des Blutes ist leicht alkalisch: pH = 7,35 - 7,45. Neben dem Carbonat, als dem wichtigsten anorganischen Puffersystem des Blutes, haben noch das Proteinat und das Phosphat puffernde Wirkungen.

Die Proteinpuffer gehören zu den sog. amphoteren Elektrolyten¹⁵⁾, d. h. zu den Stoffen, die sowohl als Säuren als auch als Basen wirken können. Ist z. B. eine starke Säure vorhanden, so verhält sich der Ampholyt wie eine Base und bildet mit der Säure Salze. Im Blut ist der Eiweißstoff HÄMOGLOBIN die wichtigste organische Puffersubstanz (Umwandlung von Hämoglobin in Oxyhämoglobin). Ferner dienen zur Konstanterhaltung des pH-Wertes im Körper

- a) die Lunge: bei Erhöhung der CO_2 -Spannung im Blut kommt es zur Reizung des Atemzentrums und infolge davon zu verstärkter Abatmung des CO_2 ;
- b) die Nieren: sie haben die Fähigkeit, einen verschieden stark sauren Harn auszuschcheiden; und
- c) die Leber: Milchsäure, bzw. Brenztraubensäure können zu Glykogen resynthetisiert, Acetessigsäure kann im Lipidstoffwechsel weiter verwertet werden¹⁴⁾.

Die Wirkung der Lokalanästhetika erfolgt dadurch, daß sie in wässriger Lösung dissoziieren können und dabei im Kontakt mit dem Gewebe eine kationische Form (siehe allgemeiner Teil S.) bilden, die mit den Zellanteilen zu reagieren vermag. .

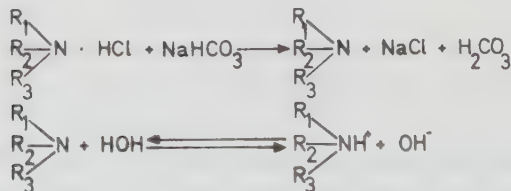


Abb. 7: Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika
im Gewebe

Die Wirkung der Lokalanästhetika beruht also darauf, daß sie zuerst eine Base freisetzen, die als erste mit dem Gewebe

reagiert und so den Weg für die lokalanästhetische Substanz bereitet. Somit spielt die Dissoziationskonstante eines Lokalanästhetikumsalzes eine wichtige Rolle für die Wirksamkeit und damit ergibt sich auch eine starke pH-Abhängigkeit ³⁾.

Die pH-Werte der lokalanästhetischen Lösungen werden am genauesten mit Hilfe eines pH-Meters (Glaselektrode) gemessen. Dabei handelt es sich um eine elektrometrische Messung, die die Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden, einer Kalomelektrode und einer Glaselektrode, bestimmt.

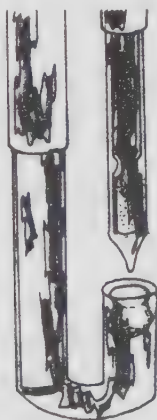


Abb. 8: Glaselektrode zur pH-Wert-Bestimmung

Die Glaselektrode, die mit einer besonders zusammengesetzten Pufferlösung von bekanntem pH-Wert gefüllt ist, hat an ihrem nach oben gerichteten Ende eine runde, halbkugelige Vertiefung aus hauchdünnem Glas, in die das Blut eingefüllt wird, dessen pH man messen will.

Die andere Elektrode, eine Kalomelektrode, gefüllt mit einer gesättigten Kaliumchloridlösung, wird in das Blut eingetaucht. Dadurch entsteht zwischen den durch die Glasmembran getrennten Lösungen ein elektrisches Potential, das an einem Voltmeter mit geeichter Anzeigenskala angezeigt wird. Vor den Messungen des Blutes wird das pH-Meter mit Lösungen bekannten pH-Wertes geeicht und auf der Anzeigenskala des Voltmeters kann dann direkt der gegebene pH abgelesen werden. Um Meßfehler zu vermeiden muß mit dem Ablesen eine Zeitlang gewartet werden, bis sich der pH-Wert eingependelt hat ¹⁶⁾.

Die Potentialdifferenz hängt - unter sonst gleichen Bedingungen - nur von der Konzentration der H^+ -Ionen in der zu untersuchenden Lösung ab, so daß sich für jeden pH-Wert eine bestimmte Größe der elektromotorischen Kraft ergibt ¹⁵⁾.

Die Tabelle der folgenden Seite zeigt die aus jeweils 10 Messungen errechneten Mittelwerte, sowie die Maximal- und Minimalwerte. Die Differenz bedeutet dabei Maximalminus Minimalwert; sie ist jeweils in nur einer Packung zu 50 oder 100 Stück aufgetreten und soll zeigen, daß sogar schon in einer einzigen Packung geringe pH-Schwankungen auftreten (allerdings nie über 0,82 hinaus). Die Lokalanästhetika lagen (außer dem Xylonest, das nur in 50 ml Flaschen und größer auf dem Markt ist) als Karpulen zu jeweils 1,8 oder 2 ml vor und stellen somit die Verbrauchsform der Allgemeinpraxis dar.

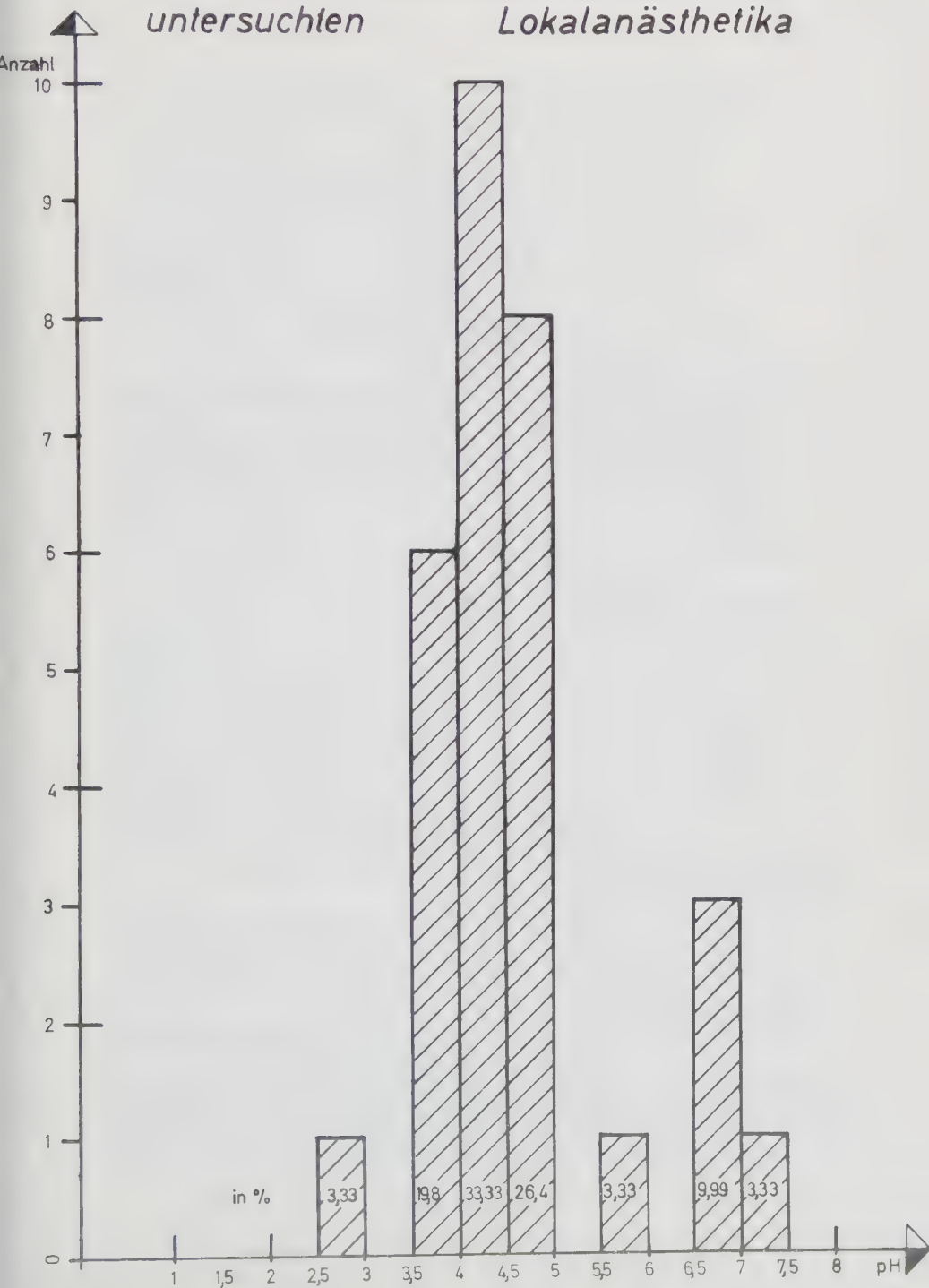
TABELLE 3

pH-Messwerte der verschiedenen Lokalanästhetika

Präparate	höchster	niedrigster	Mittel-	Differenz
Novocain-Corb. E.	4,22	3,52	4,05	0,30
Novocain-Corb. M	4,19	3,73	4,08	0,46
Xylocain m. Epineph.	3,60	3,42	3,53	0,18
Xylocain Norepineph.	3,08	2,70	2,78	0,38
Xylocain schwer	6,77	6,58	6,63	0,19
Xylocain Spray	nur 1 Wert	6,42		
Xylestesin	4,70	4,52	4,65	0,18
Xylestesin spezial	4,70	4,58	4,63	0,12
Xylestesin forte	4,82	4,60	4,73	0,18
Xylestesin Spray	nur 1 Wert	8,30		
Anaesthol	4,75	4,53	4,60	0,21
Noranaesthol	4,69	4,50	4,60	0,19
Scandicain	6,15	5,68	5,97	0,47
Scandicain A	3,75	3,40	3,64	0,35
Scandicain N	3,66	3,53	3,60	0,13
Scandicain N 3%	3,97	3,53	3,75	0,38
Xylonest 0,5%	7,12	7,10	7,11	0,02
Xylonest 1%	6,80	6,70	6,75	0,10
Xylonest 2%	6,86	6,85	6,86	0,01
Xylonest m. Adr. 0,5%	4,60	4,55	4,58	0,05
Xylonest m. Adr. 1%	4,25	4,16	4,20	0,09
Xylonest m. Adr. 2%	4,16	4,13	4,15	0,03
Xylonest Octapressin	5,48	4,25	4,70	1,23
Hostacain 3% o. V.	4,42	4,10	4,19	0,32
Hostacain forte	5,12	4,30	4,60	0,82
Hostacain forte S	3,82	3,70	3,79	0,12
Hostacain N-Arterenol	4,30	4,09	4,17	0,21
Hostacain H-Spezial	3,76	3,71	3,73	0,05
Baycain gelb	4,51	4,49	4,50	0,02
Baycain blau	4,32	4,21	4,26	0,11
Baycain grün	4,63	4,59	4,61	0,04

Die prozentuale Verteilung der Lokalanästhetika in Hinblick auf ihre Wasserstoffionenkonzentration kann der folgenden graphischen Darstellung entnommen werden.

Wasserstoff - Ionenkonzentration der untersuchten Lokalanästhetika



Die Präparate mit pH-Werten zwischen 4 und 4,5 stellen mit 33,3% die meisten Vertreter, gefolgt von den 26,4% mit dem etwas günstigeren pH von 4,5 - 5,0. Mit fast 20% erreichen die Lokalanästhetika von pH 3,5 - 4 die dritte Stelle. Die restlichen Präparate liegen - bis auf drei Prozent, die den ganz ungünstigen pH von 2,5 - 3 aufweisen - in pH-Bereichen von 5,5 - 7,5. Allerdings machen sie nicht einmal ein Fünftel der Gesamtmenge aus.

Die nächsten Tabellen zeigen die Rangfolge der Lokalanästhetika in Bezug auf ihre H^+ - Ionenkonzentration, unter besonderer Berücksichtigung ihrer vasikonstriktorischen Zusätze.

TABELLE 4

Rangfolge der Lokalanästhetika (je nach Höhe der pH-Werte)

Präparate ohne Vasokonstringens:

	pH-Werte
Xylonest 0,5%	7,11
Xylonest 2%	6,86
Xylonest 1%	6,75
Scandicain	5,97
Hostacain 3% o. V.	4,19

Präparate mit L-Epinephrin (Adrenalin, Suprarenin):

	pH-Werte	Vasokonstringens (mg/%)
Xylonest m. Epin. 0,5%	4,58	0,4
Baycain gelb	4,50	4,0
Xylonest m. Epin. 1%	4,20	0,5
Xylonest m. Epin. 2%	4,15	0,5
Hostacain forte S (Supra.)	3,79	2,0
Hostacain H-spezial (Supra.)	3,73	2,0
Scandicain A (Adren.)	3,64	1,5
Xylocain Epineph.	3,53	3,2

Präparate mit L-Norepinephrin (Noradrenalin, Arterenol):

	pH-Werte	Vasokonstringens (mg/%)
Xylestesin F	4,73	4,0
Xylestesin	4,65	4,0
Baycain grün	4,61	5,0
Noranaesthol (Nor-Adr.)	4,60	4,0
Hostacain forte (Arter.)	4,60	4,0
Hostacain N-Arterenol	4,17	4,0
Scandicain N 3% (Noradr.)	3,75	4,0
Scandicain N (Noradr.)	3,60	4,0
Xylocain Norepin. 2%	2,78	2,0

Präparate mit L-Epinephrin und L-Norepinephrin:

	pH-Werte	Vasokonstringens (mg/%)	
		L-Epin.	L-Norepin.
Xylestesin S	4,63	2,0	2,0
Anaesthol (Adr. /Noradr.)	4,60	2,0	2,0
Baycain blau	4,26	2,0	2,0

Präparat mit HHL-Hormon:

	pH-Wert	Vasokonstringens (mg/%)
Xylonest Octapressin	4,70	3,0

Präparate mit Vasokonstringens "Corbasil":

	pH-Werte	Vasokonstringens (mg/%)
Novocain-Corbasil M 4%	4,08	12,0
Novocain-Corbasil E 2%	4,05	12,0

Die fünf Präparate ohne Vasokonstriktoren schneiden dabei mit pH-Werten von 7,11 - 4,19 am besten ab. Die acht mit L-Norepinephrin (bzw. Noradrenalin oder Arterenol) liegen mit dem höchsten Wert von "Xylestesin F" (4,73) noch vor den neun Präparaten mit L-Epinephrin (bzw. Adrenalin oder Suprarenin), deren höchster pH-Wert von "Xylonest m. Epinephrin" (4,58) erreicht wird. Die Mittel mit gemischten Vasokonstringentien haben bei allerdings nur drei Präparaten einen pH von 4,63 - 4,26. Als einziger Vertreter der örtlichen Betäubungsmittel mit HHL-Hormonen zeigt "Xylonest Octapressin" mit pH 4,70 einen guten Mittelwert, ebenso die beiden Präparate mit Corbasil-Zusatz, nämlich "Novocain-Corbasil E 2% und M 4%" mit Werten, die knapp über 4,00 liegen.

Es zeigt sich also, daß nur die Lokalanästhetika ohne Vasokonstringentien (außer dem Hostacain 3% o. V.) eine annähernde Isoionie haben. Alle anderen Mittel bewegen sich in saurem bis stark saurem Bereich; das "Xylocain Norepinephrin 2%" liegt mit einem pH von 2,78 allerdings weit unter dem Durchschnitt, was möglicherweise auch auf ein zu hohes Alter der Lösung zurückgeführt werden kann. Leider war es nicht möglich, das nachzuprüfen, da auf der Packung keine Herstellungsdaten angegeben waren.

Im Jahre 1955 wurden nach Untersuchungen von Sauerwein¹⁷⁾ an 69 Präparaten, die um diese Zeit im Handel waren, das Absinken der pH-Werte auf Grund von Zersetzungsprozessen während der Lagerung in sechs-, vierundzwanzig- und sogar sechsunddreißigmonatigem Abstand überprüft. Dabei hatten auch nur 14 Präparate in frischem Zustand einen pH von 6,0 - 7,5; alle anderen bewegten sich in saurem Milieu.

Sauerwein stellte fest, daß sich im Verlauf von 2 - 3 Jahren der pH-Durchschnitt der Lösungen um etwa eine Einheit verschlechterte und er forderte deshalb ein Herstellungs- und Verpackungsdatum, so daß die Lagerfrist von zwei Jahren nicht so leicht überschritten werden würde.

Die heute in den Handel gebrachten Lokalanästhetika haben zwar eine laufende Registriernummer, aber kein Herstellungs- oder Verpackungsdatum, an das sich der Verbraucher halten könnte. Deshalb ist es ratsam, sich immer nur mit kleineren Mengen zu versorgen, da sonst leicht die Gefahr der Übersäuerung auf Grund zu langer Lagerzeiten gegeben ist.

Die Übersäuerung der Lokalanästhetika kann nach V. G A Z A und B R A N D I ¹⁸⁾ zu schmerzhaften und entzündlichen Reaktionen führen. Die beiden Forscher fanden heraus, daß nur Lösungen mit pH 6,0 - 7,5 ohne den gefürchteten "Initialschmerz" gespritzt werden können und daß diese Schmerzhaftigkeit mit Absinken des pH-Wertes schnell ansteigt. Werner H O L L E R ¹⁹⁾ hat in Versuchen mit Meerschweinchen gezeigt, daß sich die durch die sauren Lokalanästhetika hervorgerufenen Acidosen im Gewebe erst nach etwa fünf Stunden wieder abgebaut hatten und deshalb weist er auf eventuell mögliche, postoperative Komplikationen hin, die durch die Injektionen mit ungeeigneten Betäubungsmitteln entstehen können.

Weil das saure Milieu aber für die Haltbarkeit der zugesetzten Vasokonstringentien aber Voraussetzung ist, werden die Lokalanästhetika mit Zusätzen von Epinephrin, Norepinephrin oder anderen gefäßkontrahierenden Mitteln immer niedrigere pH-Werte haben. Da in der Zahnmedizin aber immer verhältnismäßig geringe Mengen injiziert werden, ist das Gewebe auch meistens dazu im Stande, die sich bildende Acidose wieder rechtzeitig abzubauen und zur Neutralisation zu gelangen.

Systematische Verträglichkeitsversuche mit Lösungen von verschiedenem pH haben ergeben ³⁾, daß subkutan noch Lösungen vertragen werden, deren pH bei 4,0 liegt. Auch Sauerwein ¹⁷⁾ kommt schließlich zu dem Schluß, daß die Forderungen nach strikter Isoionie nur noch bei der umstrittenen Injektion in entzündetes, also saures Gewebe berechtigt erscheint, da hier durch den an sich schon sauren Zustand die Pufferungskapazität des Gewebes überschritten wird. Von Seiten der Industrie sollte es allerdings grundsätzlich vermieden werden, den pH auf allzu niedrige Werte absinken zu lassen, nur um eine hohe Haltbarkeit zu erzielen.

Die idealen Lokalanästhetika, die alle von K O R K H A U S ¹²⁾ geforderten Punkte erfüllten, waren die von S C H L E I C H und B R A U N ¹²⁾ - dann nach 1912 die von Guido F I S C H E R ¹²⁾ - hergestellten Trockensalzampullen, die ein pH von 7,3 hatten und isotonisch waren. Die in den USA hergestellten COOK 'schen und W A I T E ' schen Alkalisier-Carpulen nahmen dieses Prinzip auf und die Bayer-Werke stellten ebenfalls eine solche Car-pule her, die zu 9/10 mit Novocain-Suprarenin-Lösung mit einem pH von 5,6 gefüllt war und kurz vor der Verwendung mit der mitgelieferten Alkalisierflüssigkeit vollständig aufgefüllt wurden und damit den idealen pH von 7,3 erhielten.

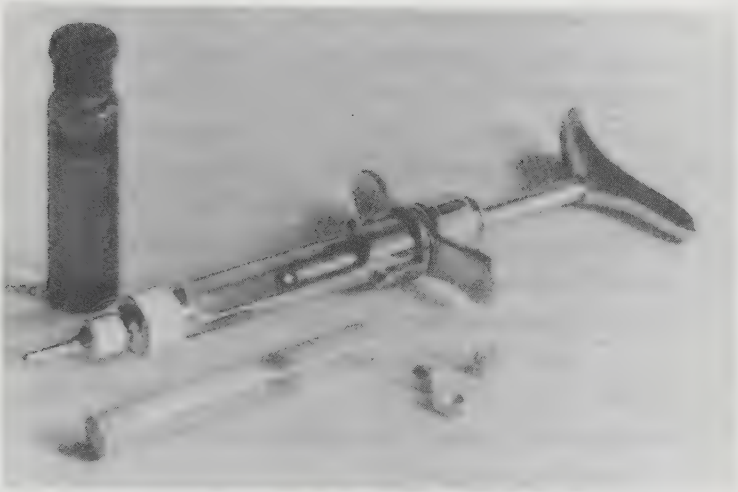


Abb. 10: Bayer-Carpule mit Alkalisierpatrone ¹²⁾

(Diese Carpulen fanden leider keine weite Verbreitung, eines Teils wegen der hohen Kosten und anderen Teils wegen der nur geringen Haltbarkeit von 30 Minuten.)

Auswirkungen der Lokalanästhetika auf den regionalen Blut-pH nach Zahnextraktionen

Die Untersuchungen des regionalen Blut-pHs wurden bei dreißig Patienten verschiedenen Alters und Geschlechtes durchgeführt.

Dabei wurden die von der Firma ESPE in Seefeld/Obb. hergestellten Lokalanästhetika Xylestesin, Xylestesin S, Xylestesin F und neue, noch namenlose Präparate verwendet, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht auf dem Markt waren. Da aber deren pH-Werte und die Osmolaritäten bestimmt werden konnten, wurden auch die neuen Proben in die Untersuchungen miteinbezogen.

Auf Grund der Dissoziationsfähigkeit des Lokalanästhetikums in wässriger Lösung nach



liegt immer ein Teil der freien Base im Gewebe vor.

Da sich die freien Basen, aus denen ein Lokalanästhetikum besteht, aber in Wasser sehr schlecht lösen lassen, liegen diese in Form von wasserlöslichen Salzen vor. Diese Salze aber machen durch Alkali wiederum leicht die schwachen, in der Verbindung gehaltenen Basen frei und so wird die Reaktion mit dem Nervengewebe ermöglicht.

Diese Basen nun können gleich nach der Zahnextraktion im Blut der Alveole gemessen werden.

Dieses Freiwerden der Basen aber geht nur im Gewebe vor sich.

Zur Probe habe ich Eigenblut mit saurem Lokalanästhetikum versetzt und es wurde bei dieser Mischung von Blut mit Lokalanästhetikum ein leicht saurer pH-Wert bestimmt. Im Gewebe geht also eine Reaktion vor sich und nicht nur ein reines Mischen zweier Stoffe. Das Abschlagen des pH-Wertes ins Alkalische nach der Injektion ins Gewebe war zwar nicht hoch, doch deutlich zu erkennen.

Das Gewebe verfügt also über eine ziemlich große Pufferkapazität, so daß ein alkalischer Wert ausgemacht werden kann.

Die folgende Tabelle zeigt den Unterschied der pH-Werte und ist nach den Ausgangs-pH-Werten der Lokalanästhetika geordnet.

T A B E L L E 5

Blut-pH-Wert-Messungen bei dreißig Patienten nach der
Extraktion von Zähnen in Lokalanästhesie

pH-Wert-Messungen des Lokalanästhetikums und Messungen
des dazugehörigen Blut-pH-Wertes nach der Extraktion

Lokalanästhetikum Blut-pH-Wert nach der Extraktion

2,29	8,05
2,56	8,00
2,90	8,02
3,22	7,90
3,29	7,74
3,35	7,85
3,42	8,06
3,55	8,03
3,91	8,12
3,94	7,75
4,00	7,70
4,25	7,96
4,36	8,38
4,72	7,80
4,85	8,02
4,88	7,80
4,88	7,75
4,90	7,82
4,91	7,61
4,94	8,14
4,95	7,92
4,95	7,61
4,98	7,96
5,05	7,78
5,08	7,91
5,10	7,88
5,18	7,82
5,23	8,14
5,24	7,96
5,28	8,05

Bei den stark sauren Lokalanästhetika zwischen pH 2 und 3 muß das Gewebe einen großen Basenanteil freimachen, damit das Präparat seine Wirkung entfalten kann. Dasselbe gilt auch noch bei Lösungen mit einem pH-Wert zwischen 3 und 4. Ab pH 4 findet man schon einen Blut-pH von 7,61, der zeigt, daß bei steigendem pH des Lokalanästhetikums das Gewebe nicht mehr allzuviel Basen freistellen muß, um zu einer Wirkung zu gelangen. Ebenso ist es auch bei Präparaten mit pH-Werten um pH 5. Liegt der pH trotz guter Wasserstoffionenkonzentration doch noch über 8,00, so lag mit höchster Wahrscheinlichkeit eine Entzündung im Gewebe in Form einer periapikalen Ostitis vor und das wiederum erforderte vom Gewebe eine größere Basenfreistellung, um das von der Entzündung her saure Milieu zu überbrücken.

Nachdem in der zahnärztlich-chirurgischen Ambulanz aber gerade Patienten zur Behandlung kommen, für deren Zähne es keine Rettung mehr gibt, da sie "auf Eiter" sitzen, läßt sich auch das verhältnismäßig häufige Vorkommen einer großen pH-Differenz erklären.

Auf alle Fälle wurde gezeigt, daß durch Injektionen von Lokalanästhetika im Gewebe eine Reaktion hervorgerufen wird, die eine leichte Alkalisierung bedeutet, und ohne die es keine lokalanästhetische Wirkung gäbe. Erst dieser basische Anteil läßt die Wirkung der örtlichen Betäubungsmittel in Gang kommen.

Bestimmung der Osmolarität der angegebenen Lokalanästhetika
(mit Hilfe des Beckmann'schen Osmolarimeters)

Osmolarität bedeutet Zahl der Osmol, d. h. der osmotisch wirksamen Teilchen pro Liter Lösung ²⁰⁾. Die lokalanästhetische Substanz kann nur in einem Lösungsmittel gelöst in den Körper eingebracht werden. Dabei ist es von großer Bedeutung, daß ein annähernd gleicher osmotischer Druck herrscht, daß also in den Lokalanästhetika möglichst gleichviele Teilchen pro Liter vorhanden sind, wie es im menschlichen Gewebe der Fall ist. Da beim Menschen für eine ausgezeichnete Osmoregulation zwischen den einzelnen Organen gesorgt ist, tritt sobald eine injizierte Lösung nicht resorbiert werden kann, ein pathologischer Zustand ein, der zu Gewebsveränderungen führen kann. Der osmotische Druck des intravasalen, interstitiellen und zellulären Raumes wird also durch die Konzentration der osmotisch wirksamen Teilchen bestimmt. Die osmolare Konzentration menschlichen Plasmas liegt bei ca. 290 - 300mosmol/l bzw. einem osmotischen Druck von 7,3 Atmosphären. Isotonische Lösungen haben gleichen osmotischen Druck wie das Plasma (z. B. 0,9%ige = physiologische Kochsalzlösung), hypertone Lösungen haben einen höheren und hypotone Lösungen einen niedrigeren Druck ²⁰⁾. Da nun der osmotische Druck im Gewebe immer derselbe ist, kann bei Nichtisotonie injizierter Flüssigkeiten anderes Gewebe geschädigt werden; außerdem bewirken nicht-isotone Lösungen Schmerzempfindungen und Schwellungen, über die die Patienten dann nicht selten klagen ²¹⁾. Um eventuelle Osmolaritätsunterschiede auszugleichen, hilft sich die Zelle folgendermaßen: an eine hypertone Lösung gibt die Zelle unter Volumenverminderung Flüssigkeit ab und aus einer hypotonen Lösung nimmt sie unter Volumenvermehrung Flüssigkeit auf ²²⁾.

Die Bestimmung des osmotischen Drucks kann auf zwei Arten erfolgen: einmal durch eine Bestimmung des Druckunterschiedes mit Hilfe der Pfeffer'schen Zelle und dann noch durch die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung mit Hilfe des Beckmann'schen Osmolarimeters. Dabei geht man von der Tatsache aus, daß die Gefrierpunktserniedrigung umso größer ist, je konzentrierter die Lösung ist. Jede wässrige Lösung eines Nichtelektronen, die in einem Liter ein Mol gelöst enthält, hat eine Gefrierpunktserniedrigung von $-1,85^{\circ}\text{C}$ und einen osmotischen Druck von 22,4 Atm.²²⁾ Ist also die Gefrierpunktserniedrigung bekannt, so kann die Osmolarität daraus berechnet werden. Nach diesem Prinzip arbeitet der Beckmann'sche Osmolarimeter.

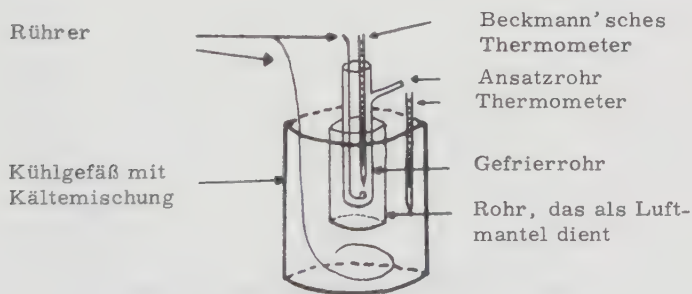


Abb. 11: Beckmann'sches Osmolarimeter

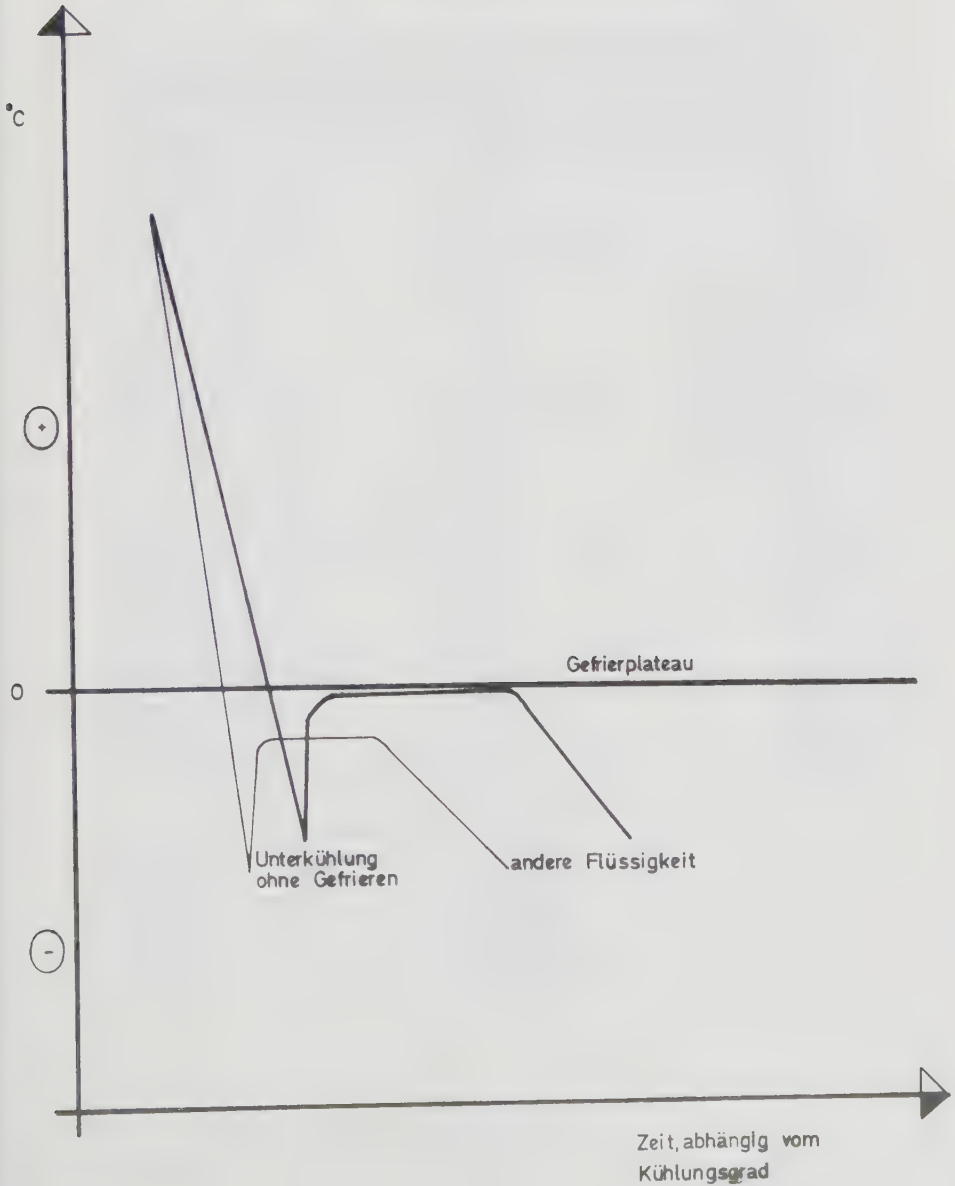
Es besteht aus einem Kühlgefäß (mit Wasserkühlung) in einem weiten Rohr, das als Luftmantel dient und dem sog. Gefrierrohr, in das die zu messende Flüssigkeit eingefüllt wird. Nach Einfüllen einer bestimmten Flüssigkeitsmenge kühlt man unter fortwährendem Rühren (geschieht bei den modernen Geräten automatisch) und die Temperatur sinkt bis unter den Gefrierpunkt ab, ohne daß die Flüssigkeit erstarrt.

Durch das seitliche Ansatzrohr bringt man einen Kristall ins Rohr, wodurch ein sofortiges Festwerden der Lösung erzielt wird. Dabei steigt nun das Thermometer auf den Gefrierpunkt an und bleibt dort eine Zeitlang stehen. Der Unterschied zwischen der abgelesenen Temperatur und dem Gefrierpunkt destillierten Wassers ergibt die Gefrierpunktserniedrigung. Die des menschlichen Plasmas beträgt $- 0,56^{\circ} \text{C}$.

Die modernen Osmolarimeter zeigen auf einer Skala gleich die in mosmol/Liter umgerechneten Werte an. An einen Schreiber angeschlossen ergäbe sich folgendes Bild.

Abb. 12: Graphische Darstellung der

Gefrierpunktserniedrigung von Wasser



Aus der Gefrierpunktserniedrigung kann man also auf die Osmolarität der untersuchten Lösungen schließen. Liegt sie z. B. unter $-0,56^{\circ}\text{C}$, so ist die Lösung hypoton, liegt sie darüber, so ist sie hyperton.

Die folgende Tabelle zeigt die Osmolaritäten der untersuchten Lokalanästhetika, wobei zur Sicherheit immer zwei Messungen gemacht wurden, die aber gleiche Ergebnisse zeigten.

TABELLE 6

Osmolarität der untersuchten Präparate

	Die Lösung ist:	
Novocain-Corbasil E 2%	239 milliosmol/liter	hypoton
Novocain-Corbasil M 4%	247 "	hypoton
Xylocain Epinephrin 2%	278 "	leicht hypoton
Xylocain Norepineph. 2%	282 "	leicht hypoton
Xylocain schwer 5%	685 "	stark hypoton
Xylestesin	230 "	hypoton
Xylestesin spezial	231 "	hypoton
Xylestesin forte	228 "	hypoton
Anaesthol	230 "	hypoton
Noranaesthol	225 "	hypoton
Scandicain	334 "	hyperton
Scandicain A	309 "	leicht hyperton
Scandicain N	310 "	leicht hyperton
Scandicain N 3%	386 "	hyperton
Xylonest 0,5%	274 "	leicht hypoton
Xylonest 1%	276 "	leicht hypoton
Xylonest 2%	278 "	leicht hypoton
Xylonest m.Adr. 0,5%	260 "	hypoton
Xylonest m.Adr. 1%	250 "	hypoton
Xylonest m.Adr. 2%	222 "	hypoton
Xylonest Octapressin	345 "	hyperton
Hostacain 3% o. V.	256 "	hypoton
Hostacain forte	242 "	hypoton
Hostacain forte S	240 "	hypoton
Hostacain N-Arterenol	215 "	hypoton
Hostacain H-Spezial	214 "	hypoton
Baycain gelb	235 "	hypoton
Baycain blau	252 "	hypoton
Baycain grün	235 "	hypoton

unter 200	mosmol/l	stark hypoton
200 - 270	"	hypoton
270 - 290	"	leicht hypoton
290 - 300	"	isoton
300 - 320	"	leicht hyperton
320 - 390	"	hyperton
über 390	"	stark hyperton

Die als "leicht hypoton" bzw. "leicht hyperton" bezeichneten Lokalanästhetika kann man dabei unter Berücksichtigung einer bestimmten Fehlerquelle bei der Messung als annähernd "isoton" bezeichnen. Es ergaben sich also:

- 7 etwa isotone Lösungen,
 - 18 hypotone,
 - 3 hypertone und eine stark hypertone Lösung.
- Prozentual verteilt ergäbe sich etwa folgendes Bild:

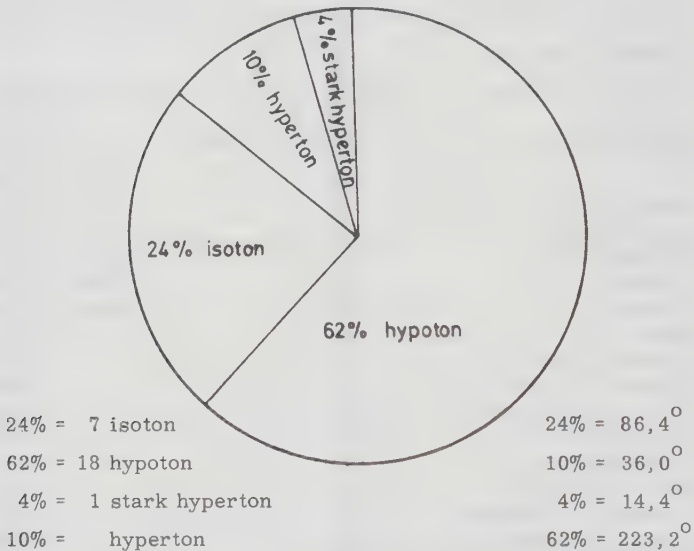


Abb. 13: Prozentuale Verteilung der Lokalanästhetika
im Hinblick auf die Osmolarität

Korkhaus¹²⁾ stellt in seinen Versuchen 1955 mit den damals auf den Markt gebrachten Lokalanästhetika fast genau dieselben Zahlen auf. Bei ihm waren ebenfalls nur 7 Lösungen isoton, die überwiegende Mehrheit war hypoton und der Rest hyperton.

In den letzten 20 Jahren ist also von Seiten der Industrie an der Osmolarität der örtlichen Betäubungsmittel nur wenig geändert worden. Allerdings muß man auch darauf hinweisen, daß im Hinblick auf Blutergüsse und später auftretende Schwellungen keine nennenswerte Zahl angegeben werden kann. Klagt der Patient über Nachschmerzen und nach der Behandlung auftretende Schwellungen, so ist das bestimmt auf die besonderen Umstände bei der Behandlung zurückzuführen - wenn bei Aufklappungen ein Meiseln und Fräsen erforderlich wurde - . Nach Behandlungen in der konservierenden Praxis sind die Patienten nach Abklingen der Injektion in den allermeisten Fällen wieder beschwerdefrei.

Auswirkung nicht vorhandener Iso-Osmolarität der Lokal-
anästhetika auf die roten Blutkörperchen

Die Erythrozyten sind für manche Stoffe permeabel, für andere wieder nicht, d. h. sie sind selektivpermeabel. Bringt man sie nun, wie das bei Injektionen mit Lokal-
anästhetika der Fall ist, in Lösungen mit anderem osmotischem Druck, so suchen sie dies auszugleichen:

Bei hypertonen Lösungen geben sie Flüssigkeit ab und schrumpfen (die Erythrozyten nehmen Stechapfelform an), bei hypotonen Lösungen nehmen sie Flüssigkeit auf und gehen von ihrer normalen Scheibchenform in Kugelform über, werden deformiert und platzen letzten Endes ganz. Die HÄMOLYSE, wie das Austreten des Hämoglobins in das Plasma genannt wird, beginnt bei Werten unter 140 - 150 mosmol/l²⁰⁾, das entspräche etwa einer 0,48%-igen Kochsalzlösung.

Das erste Bild zeigt die normal aussehenden Erythrozyten eines Blutabstriches aus dem Blut der Fingerbeere:

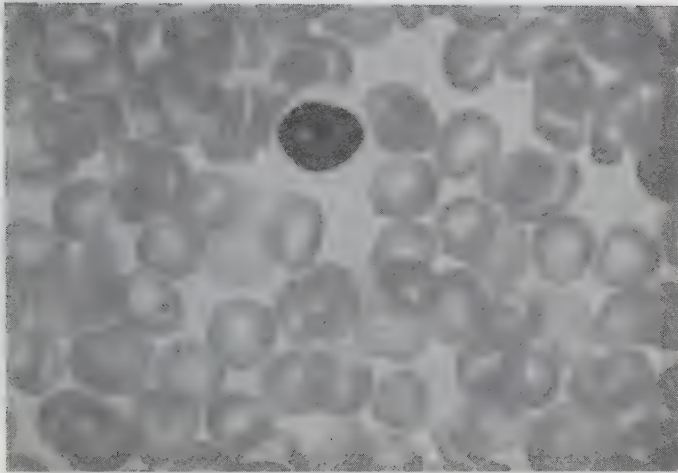


Abb. 14 : Erythrozyten eines Blutabstriches aus
der Fingerbeere

Die hellen Stellen in den Erythrozyten sind der Beweis dafür, daß diese in ihrer normalen "Scheibchenform" vorliegen.

Das zweite Bild zeigt die Erythrozyten desselben Patienten nachdem nach einer Zahnextraktion ein Abstrich des aus der Alveole austretenden Blutes gemacht wurde.

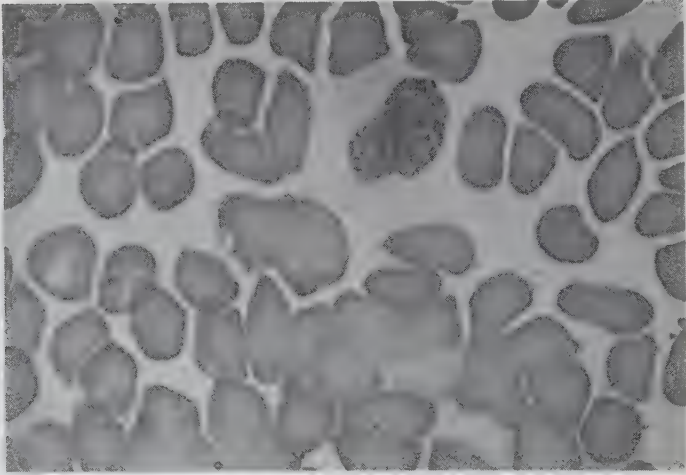


Abb. 15: Erythrozyten aus der Zahnalveole
nach Extraktion (242 mosmol/l)

Man sieht ganz deutlich die Deformation und das "Vollgefülltsein" der vergrößerten Erythrozyten. Die injizierte Lösung hatte einen pH-Wert von 5,04 und eine Osmolarität von 242 mosmol/l, sie war also hypoton.

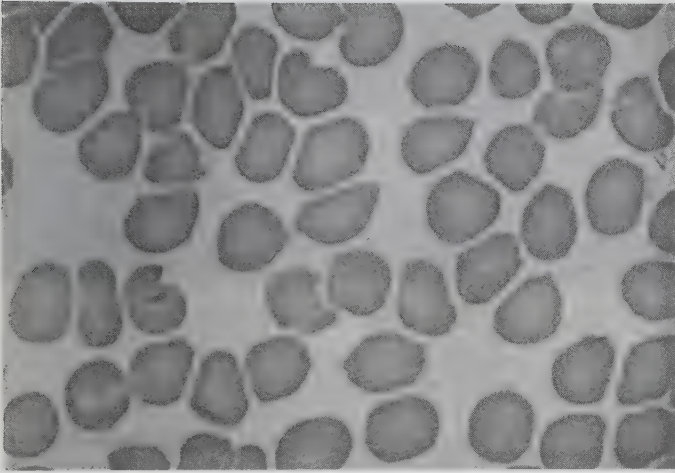


Abb. 16: Erythrozyten aus der Zahnalveole
nach Injektion mit einem Lokalan-
ästhetikum blutähnlicherer Osmo-
larität (260 mosmol/l)

Bei diesem Abstrich war eine Injektion mit einem etwas günstigeren Lokalanästhetikum (Osmolarität bei etwa 260 mosmol/l) vorangegangen. Das Lokalanästhetikum war aus einer, der Münchner Zahnklinik zur Erprobung zur Verfügung gestellten Reihe, die von der Firma ESPE neu hergestellt wurde.

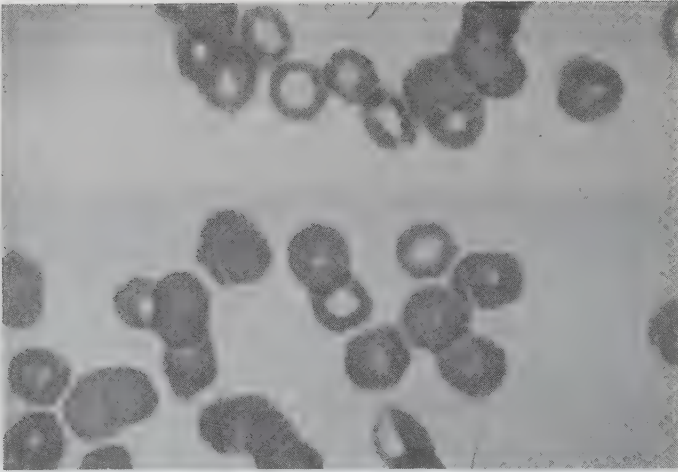


Abb. 17: Erythrozyten eines Patienten in
Intubationsnarkose

Bild IV zeigt, daß diese Veränderungen der Erythrozyten durch nichtisotone Lösungen hervorgerufen wird; es stellt die Erythrozyten eines Patienten in Intubationsnarkose dar. Die Zahl der Erythrozyten war bei diesem Fall allerdings stark vermindert, was auch der viel zu niedrige Hb-Gehalt des Blutes von nur 80% beweist, (Patient wurde an einem OK-Carcinom operiert).

Da der Sauerstoff im Blut an das Hämoglobin in den Erythrozyten gebunden ist, ist es von großer Wichtigkeit, dass diese Zellen erhalten bleiben, da sonst die oxygentragende Wirkung des Blutes verloren geht. Die Erythrozyten stellen also den wichtigsten Sauerstoffüberträger im menschlichen Gewebe dar.

Beim Zentrifugieren einiger mit hypotonen Lokalanästhetika versetzten Eigenblutproben trat nach etwa 15-minütigem Zentrifugieren bei 7000 Umdrehungen das Hämoglobin ins Serum über und färbte es rot an. Es handelte sich dabei immer um Lösungen der Marken Xylestesin, Xylestesin S und Xylestesin F. Die Osmolarität der Präparate lag dabei immer zwischen 228 und 231 mosmol/l. Die anderen Proben der Firma ESPE hatten dabei ein wenig bessere Werte von 230 bis 242 mosmol/l, waren aber auch hypoton.

Auswirkungen der Lokalanästhetika auf das allgemeine Blutbild

Beim Vergleich der allgemeinen Blutbilder, also der Zahlen der Erythrozyten, der Leukozyten, des Hb-Gehaltes und des Färbeindex habe ich keine wesentlichen Veränderungen oder Abweichungen bei der Betrachtung vor und nach der Behandlung mit Lokalanästhetika finden können.

Als Beispiel seien die Werte eines Patienten angegeben:

vorher		nachher	
Hb	92,7%	Hb	91,8%
Erythrozyten	4,52 Mill/mm ³	Erythrozyten	4,85 Mill/mm ³
Färbeindex	1,00	Färbeindex	1,01
Leukozyten	4800 mm ³	Leukozyten	4800

Abb. 18: Vergleichende Blutbilder vor dem Eingriff an der Fingerbeere und nach dem Eingriff an der Alveole

$$\text{Der Färbeindex} = \frac{\text{Hb-Wert}}{\text{erste zwei Erystellen} \times 2}$$

Der Färbeindex über 1,00 bedeutet eine Hyperchromie

Die Normalwerte liegen bei:

Hb	90 - 110%
Erythrozyten	4,5 - 5,5 Mill/mm ³
Leukozyten	5000 - 9000 mm ³

Abb. 19: Normalwerte des Blutbildes

Auch die Blutbilddifferenz ergab in beiden Fällen dasselbe Bild.

Außer auf den Blutaussstrichen habe ich in dem Blut aus der Fingerbeere und in dem Blut aus dem Eingriff in Lokalanästhesie keine wesentlichen Veränderungen finden können.

ZUSAMMENFASSUNG

Wie aus meinen Versuchen hervorgeht, hat die prozentuale Mehrheit der von mir untersuchten Lokalanästhetika einen im sauren Bereich liegenden pH-Wert, der sich aber auch bei Anwendung im entzündeten (also sauren) Gebiet - abgesehen von einer Verzögerung des Wirkungseintritts und einer eventuell verminderten Wirkungstiefe - im allgemeinen nicht allzu negativ auswirkt. In den speziellen Anwendungen im Entzündungsbereich wird zwar von dem Gewebe eine größere Pufferungskapazität gefordert, um die "freien Basen", die das Gewebe durchdringen können, aus ihrer in saurer Lösung gehaltenen Bindung auszufällen und somit die örtliche Betäubung überhaupt erst möglich zu machen. Diese Pufferleistung aber kann das Gewebe in den meisten Fällen voll bringen, auch wenn es manchmal auf Kosten der Wirkungsgeschwindigkeit und Wirkungstiefe gehen sollte. In diesen Fällen aber kann auch durch die Anwendung eines speziellen Mittels, das auf Grund seiner Zusammensetzung von sich aus schon eine verstärkere örtliche Betäubung als die für kleinere Eingriffe üblichen Lokalanästhetika zeigt, ein größerer Wirkungsbereich für die lokale Betäubung geschaffen werden. Die Verstärkung der Lokalanästhetika erfolgt durch den Zusatz von Vasokonstringentien, durch die die Ansäuerung der Präparate notwendig wird, um ein allzu rasches Verderben der Lösungen zu vermeiden. Dieser Zusatz hat aber den großen Vorteil, daß der behandelnde Zahnarzt in einem anämischen und gut überschaubaren Operationsfeld seine Arbeit schnell und sicher zu Ende führen kann.

Der prozentuale Anteil der Vasokonstringentien ist heute in den Präparaten ziemlich niedrig gehalten, so daß der gesunde Patient den dadurch entstehenden Kreislaufbelastungen gut gewachsen ist. Für den kreislaufabilen, den herzkranken oder den anderweitig erkrankten Patienten stehen ja eine genügende Anzahl von örtlichen Betäubungsmitteln ohne vasokonstringierende Zusätze zur Verfügung, so daß auch hier die für den individuellen Gesundheitszustand zuträglichen Injektionen verabreicht werden können. Den durch die saure Beschaffenheit der Lokalanästhetika hervorgerufenen Initialschmerz kann man durch Oberflächenanästhetika auf ein Minimum herabsetzen und dadurch wird auch dem Patienten in den meisten Fällen die übertrieben große Angst vor der Injektion genommen. Hat der Patient nämlich einmal die Erfahrung gemacht, daß seine Besorgnis eigentlich unbegründet war, dann wird er auch der eigentlichen Behandlung mit mehr Gelassenheit und Ruhe entgegensehen, was wiederum den Allgemeinzustand verbessert und somit auch den Kreislauf stabilisiert. Volkhart F R E I T A G ²⁴⁾ machte die Erfahrung, daß die Zwischenfälle in Bezug auf Kreislaufversagen mit und ohne vasokonstringierenden Zusätzen gleichmäßig verteilt waren und ist deshalb der Meinung, daß eher psychogene Kreislaufregulationsstörungen die Ursache für Zwischenfälle sind. Ein gutes, vertrauensvolles Verhältnis zum behandelnden Arzt kann also ein wichtiger Faktor für die erfolgreiche und gefahrlose Behandlung sein.

Betrachtet man die Lokalanästhetika noch einmal in Bezug auf ihre Osmolarität mit dem menschlichen Plasma, so wird in keinem Fall der Untersuchungen ein direkt zur Hämolyse führender Wert erreicht, der etwa bei 140 - 150 mosmol/l liegen würde.

Die Hämolyse tritt in keinem Fall vollständig ein und nur ein einziges Lokalanästhetikum, Scandicain N 3%, läßt die Erythrozyten bis zur "Stechapfelform" schrumpfen.

Das in der Zahnheilkunde übliche, zur Betäubung injizierte Volumen macht, gemessen am Gesamtvolumen des menschlichen Blutes, nur einen kleinen Teil aus, der vom gesunden Blut schnell und sicher wieder gespalten und zur Entgiftung in die Leber transportiert wird. Die normalerweise bei einer Injektion nötigen lokalanästhetischen Flüssigkeitsmengen liegen noch verhältnismäßig weit unter der zulässigen maximalen Dosis, so daß auch dadurch keine Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden können. Die gezeigten Erythrozytenveränderungen beschränken sich nur auf das Gebiet der Injektion und bei Extraktionen oder anderweitigen blutigen Eingriffen, verläßt dieses veränderte Blut zum großen Teil den Körper schon über die Zahnalveole. Gesundes Blut kann nachströmen und die schon zerstörten und veränderten Erythrozyten abbauen helfen.

Manchen Lokalanästhetika, wie zum Beispiel HOSTACAIN, wird eine sogar schon von sich aus entzündungshemmende Wirkung bestätigt ²⁵⁾, was möglichen Komplikationen nach dem Eingriff vorbeugt und sie verhindern hilft. Die in früheren Jahren öfters aufgetretenen Schleimhautnekrosen, über die H A U S E R ²⁶⁾ und T R A C K S D O R F ²⁷⁾ berichten, findet man heute in der Literatur nicht mehr erwähnt. Man nimmt an, daß in diesen Fällen zuviel Substanz injiziert wurde, die das Schleimhautgewebe absterben ließ.

Die Lokalanästhetika stehen, in Hinblick auf Wirkung und Verträglichkeit, in so gutem und ausgewogenem Verhältnis von lokalanästhetischer Substanz plus vasokonstringierendem Zusatz auf dem Markt, daß, laut einer Vielzahl von Veröffentlichungen in der zahnärztlichen Fachliteratur, fast überall die gleich guten Ergebnisse mit der Lokalanästhesie erzielt werden können.

Versuche, durch β -Rezeptoren-Blocker die örtlichen Betäubungsmittel in Bezug auf ihre Verträglichkeit zu verbessern, haben sich bis jetzt noch nicht durchgesetzt und stehen noch in der Entwicklung und Erforschung ²⁸⁾. Ebenso hat die sogenannte "Druckinjektion" mit der PANJET-Pistole und ähnlichen Instrumenten die herkömmliche Methode mit Hilfe der Karpulen und Karpulenspritze noch nicht aus ihrem Anwendungsgebiet verdrängen können, da letztere doch in Hinblick auf die Einfachheit ihrer Anwendung und nicht zuletzt durch ihre Wirtschaftlichkeit immer noch an der Spitze stehen.

Nur in äußerst seltenen Fällen wird von völliger Unwirksamkeit der Lokalanästhetika ³⁰⁾ oder von Nachwirkungen wie DIPLOPIE ³¹⁾ berichtet. Bei richtiger und sorgfältiger Anwendung der örtlichen Betäubungsmittel kann ein ernster Zwischenfall mit allergrößter Wahrscheinlichkeit verhindert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß meine Ausführungen nicht nur ein einziges Präparat als besonders wirksam und gut verträglich darstellen wollen, sondern vielmehr wird es sich bei der Anwendung verschiedener Präparate in der Praxis zeigen, daß nur eine Mehrzahl von Lokalanästhetika den ver-

verschiedenen Anforderungen entsprechen. Eine größere Auswahl an örtlichen Betäubungsmitteln in verschiedenen Zusammensetzungen erfüllt am besten die Forderungen, die der Zahnarzt und auch der Patient an die Behandlung stellt

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- | | |
|--|---|
| 1) S C H Ö N, Fritz | "Theorie und Praxis der
allgemeinen Anästhesie"
München 1952
Carl Hanser Verlag |
| 2) N O L T E, Hans
M E Y E R, Justus | "Regionale Anästhesie mit
dem Langzeitanästhetikum
Bupivacain"
Stuttgart 1971
Georg Thieme Verlag |
| 3) K I L L I A N, Hans | "Lokalanästhesie und
Lokalanästhetika"
Stuttgart 1959
Georg Thieme Verlag |
| 4) F R E Y, Rudolf
v. L U T Z K Y, Hildburg
P F E I F F E R, Helmut
N O L T E, Hans | "Der heutige Stand der
Lokalanästhesie"
Stuttgart 1967
Ferdinand Enke Verlag |
| 5) P S C H Y R E M B E L, W. | "Klinisches Wörterbuch"
Berlin - New York 1972
Walter de Gruyter Verlag |
| 6) A U B E R G E R, Hans-Georg | "Praktische Lokalanästhesie"
Stuttgart 1969
Georg Thieme Verlag |
| 7) G A P K A, Joachim
H A R N I S C H, Herbert | "Operationskurs für
Zahnmediziner"
Stuttgart 1973
Georg Thieme Verlag |

- 8) P F L Ü G E R, H. "Anästhesie in der Praxis"
Stuttgart - New York 1971
F. K. Schattauer Verlag
- 9) E R I K S S O N, Enjar "Atlas der Lokalanästhesie"
Stuttgart 1970
Georg Thieme Verlag
- 10) H A U N F E L D E R, D. "Praxis der Zahnheilkunde"
H U P F A U F, L. Band 2 Chirurgische
K E T T E R, L. W. Zahnheilkunde
S C H M U T H, G. München - Berlin - Wien 1973
Urban und Schwarzenberg Verlag
- 11) F E L I X, Wolfgang "Skriptum der Pharmakologie"
Vorlesung für Zahnmediziner
München 1973
- 12) K O R K H A U S, Gustav "Zahn-, Mund- und Kiefer-
heilkunde in Vorträgen"
München 1952
Carl Hanser Verlag
- 13) S C H U C H A R D T, K. "Schmerzausschaltung und
S C H Ö N, F. Schmerzbekämpfung" im
Handbuch der Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde
Band 3/1
München - Berlin 1956
- 14) B U D D E C K E, Eckhard "Grundriß der Biochemie"
Berlin 1971
Walter de Gruyter Verlag
- 15) H E I N Z L E R, Josef "Grundriß der physiologischen
Chemie", Teil 1
Köln - Mühlheim 1971
Tropon-Werke

- 16) H E I N Z L E R, Josef "Physiologie des Menschen"
Med. Repetitorium 1. Teil
München 1971
- 17) S A U E R W E I N, Ernst "pH-Veränderungen bei altern-
den Anästhesielösungen"
DZZ 1955 Band 1 S. 63-68
- 18) v. G A Z A und B R A N D I "Beziehungen zwischen Wasser-
stoffionenkonzentration und
Schmerzempfindung"
Nr. 25 1926
Klin. Wochenschrift Jahrg. V
S. 1123 - 1127
- 19) H O L L E R, Werner "Wasserstoffionenkonzentration
in der Lokalanästhesie"
DZZ 8 H 13 Juli 1953 S. 701
- 20) G A N O N G, W. F. "Medizinische Physiologie"
übers. v. W. Auerswald
Berlin - Heidelberg- New York
Springer Verlag
- 21) H E S S E "Allgemeinnarkose und
L E N D L E örtliche Betäubung"
S C H Ö N Leipzig 1934
Johann Ambrosius Barth Verlag
- 22) H E I N Z L E R, Josef "Physiologie des Menschen"
Med. Repetitorium 2. Teil
München 1972
- 23) D R E H E R, Arthur "Dental Präparate"
Z Ü R N, Klaus Dentalunion Offenbach
P I R M A N N, Fritz 1971

- 24) F R E I T A G, Volkhart "Sind Vasokonstringentien eine wesentliche Ursache der Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie"
DZZ 21 Heft 10 (Okt.)
1966 S. 1258 - 1260
- 25) R O S T, A. "Weitere tierexperimentelle Untersuchungen über die entzündungshemmende Wirkung von Hostacain"
M U S C H A W E C K, R.
DZZ 22 1967 S. 1106-1112
- 26) H A U S E R, Paul "Erfahrungen mit Hostacain"
DZZ 10 Heft 22 1955
S. 1492 - 1493
- 27) T R A C K S D O R F, H. "Zur Diskussion" Erfahrungen mit Hostacain"
DZZ 10 H. 22 1955
S. 1494 - 1495
- 28) M A C H T E N S, E. "Dosisprobleme bei der Gabe von -Rezeptorenblockern und das Verhalten ihrer Isomere in Zusammenhang mit der Lokalanästhesie"
DZZ 26 1971 S. 353-358
- 29) M A Y E R, A. "Die schmerzlose Injektion" Die Quintessenz
1968 Heft 4 Ref. Nr. 3443
- 30) H Ö R M A N N, E. "Unwirksamkeit aller Lokal-
D R U M anästhetika bei einer Patientin"
Die Quintessenz
1967 Heft 1 S. 3087
- 31) H Ö F L E R, O. "Diplopie nach Lokalanästhesie"
Die Quintessenz
1967 Heft 3 S. 3134

Meinen Dank sage ich Herrn Professor Dr. Dr. H. Grasser für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Ebenso danke ich den Laborantinnen der Zahnklinik für ihre Hilfe bei den praktischen Versuchen im Labor.

Meinem Mann danke ich für die Anfertigung der Zeichnungen und graphischen Darstellungen.

LEBENS LAUF

Ich, Barbara Christine Mayer, geb. Schedel, bin am 2. 4. 1949 als einziges Kind des Zahnärzteehepaares, Leopold und Barbara Schedel, in Kempten im Allgäu geboren.

Hier besuchte ich 4 Jahre die Grundschule und 7 Jahre den neu-sprachlichen Zweig des humanistischen Carl-v. Linde-Gymnasiums.

An Ostern 1966 wechselte ich ins Landerziehungsheim Schondorf am Ammersee über und legte dort am 5. Juli 1968 das Abitur ab.

Nach zweijähriger Tätigkeit in der elterlichen Praxis, begann ich im Sommersemester 1970 mein Zahnmedizinstudium an der Universität in München. Nach dem Wintersemester 1970 / 1971 legte ich das Vorphysikum und nach dem Sommersemester 1972 das Physikum ab.

